

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗΣ ΜΕ ΕΦΑΡΜΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ



**Συστηματική ανασκόπηση και κατασκευή γονιδιακού προφίλ για την
πρόβλεψη του καρκίνου του μαστού**



ΙΩΑΝΝΑ ΓΕΩΡΓΙΟΥ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΕΠΙΒΛΕΠΟΝΤΕΣ ΚΑΘΗΓΗΤΕΣ

Δρ Γεωργία Μπράλιου, Διδάσκουσα, Πανεπιστημιακή Υπότροφος
Δρ Παντελής Μπάγκος, Αναπληρωτής Καθηγητής

Λαμία, 2015

Εξεταστική Επιτροπή:

Παντελής Μπάγκος, Αναπληρωτής Καθηγητής
Γεωργία Μπράλιου, Διδάσκουσα, Πανεπιστημιακή Υπότροφος
Μαρία Αδάμ, Επίκουρος Καθηγήτρια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	8
1.2 ΑΝΑΤΟΜΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	9
1.2.1 ΜΥΕΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	11
1.2.2 ΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	11
1.2.2.1 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	11
1.2.2.2 ΝΕΥΡΩΣΗ.....	12
1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	12
1.4 ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	14
1.4.1 ΚΥΣΤΕΣ.....	14
1.4.2 ΙΝΟΑΔΕΝΩΜΑΤΑ.....	15
1.4.3 ΙΝΟΚΥΣΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΠΑΘΕΙΑ	15
1.4.4 ΜΑΣΤΙΤΙΔΑ.....	15
1.4.5 ΕΚΚΡΙΜΑ ΘΗΛΗΣ (ΑΠΟΒΟΛΗ ΥΓΡΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΘΗΛΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ)	16
1.5 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	16
1.6 ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗ.....	18
1.7 HER2 ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΟ.....	18
1.8 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΤΡΕΣ.....	19
1.9 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ.....	20
1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ.....	23
1.10.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ.....	23
1.10.2 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ.....	26
1.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	27
1.12 ΕΜΠΟΡΙΚΑ ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ/ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ.....	28
1.13 GENETICS HOME REFERENCE.....	28
1.14 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	29
2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ.....	30
 ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ.....	32
2.1 ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ.....	33
2.2 ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ.....	33
2.3 ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ.....	33
2.4 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	39

2.4.1 ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ (ODDS RATIO).....	39
2.4.2 ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (RELATIVE RISK,RR).....	40
2.5 ΒΙΟCOMPENDIUM.....	40
2.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ STATA.....	41
2.6.1. ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΥ ΠΑΚΕΤΟΥ STATA.....	41
2.6.2 ΚΩΔΙΚΑΣ STATA.....	41
2.6.2.1 ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ (FREQUENCY TABLE).....	43
2.6.2.2 ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΑΦΕΙΑΣ (CONTINGENCY TABLE).....	43
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	44
3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ.....	45
3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ.....	46
3.2.1. ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	46
3.2.2. ΦΥΛΕΣ.....	46
3.2.3 ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (Population Characteristic).....	53
3.2.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ.....	53
3.2.5 ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ (DATA).....	54
3.2.6 ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ.....	54
3.2.7 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ.....	55
3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ.....	56
3.4 ΈΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ.....	64
3.5 ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ.....	68
3.6 ΓΟΝΙΔΙΑ.....	69
3.6.1. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΑΝΑ ΦΥΛΗ.....	72
3.6.2. ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ (INTERACTIONS).....	75
3.7. ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ.....	78
3.8. ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ.....	79
3.9 ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΩΝ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΑΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΣΧΕΤΙΖΟΝΤΑΙ ΜΕ ΤΟΝ ΚΑΡΚΙΝΟ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ..	82
3.9.1 ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΒΙΟΧΗΜΙΚΩΝ ΜΟΝΟΠΑΤΙΩΝ (PATHWAY INFORMATIONS).....	82
3.9.2 ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ.....	84
3.9.3. ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΤΩΝ ΓΟΝΙΔΙΩΝ (GENE ONTOLOGY).....	84
3.9.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕΤΑΞΥ ΠΡΩΤΕΪΝΩΝ.....	85
3.10 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ.....	88
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ - ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	90

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	94
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	97

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο διαδεδομένη ασθένεια στις γυναίκες παγκοσμίως. Το ποσοστό συχνότητας εμφάνισης της νόσου το έτος 2008 στην Ελλάδα ήταν 61,9 νέα περιστατικά και 22,3 θάνατοι ανά 100,000 κατοίκους. Στην παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε μία συστηματική ανασκόπηση με σκοπό την κατασκευή ενός γονιδιακού προφίλ για την γενετική προδιάθεση εμφάνισης της νόσου και ενός μαθηματικού μοντέλου που να υπολογίζει την πιθανότητα να εμφανίσει την ασθένεια κάποιος, ανάλογα με το γονιδίωμά του.

Υλικά και μέθοδοι: Συλλέχθηκαν και καταγράφηκαν τα δεδομένα που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού. Τα δεδομένα προήλθαν από ευρυγονιδιωματικές μελέτες (GWAS), μετα-αναλύσεις (Meta-analyses), συνδυασμένες αναλύσεις (Combined analyses) και συγκεντρωτικές αναλύσεις (Pooled analyses). Η διερεύνηση των γονιδίων και των γονιδιακών πολυμορφισμών και η παρουσίαση των αποτελεσμάτων έγινε με τη χρήση του προγράμματος STATA, Microsoft Office Excel και του Biocompendium.

Αποτελέσματα: Ανακτήθηκαν από τη βιβλιογραφία 905 άρθρα. Από αυτά μελετήθηκαν 175 άρθρα και 6329 μελέτες που αφορούσαν 3.852.882 γυναίκες ασθενείς και 4.908.960 γυναίκες υγιείς. Συνολικά βρέθηκαν 180 γονίδια και 285 πολυμορφισμοί που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού.

Συμπεράσματα: Βρέθηκαν αρκετοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση στους Λευκούς, γεγονός που ίσως να οφείλεται στο ότι οι περισσότεροι μελετώμενοι πληθυσμοί ήταν λευκοί, αλλά και γονιδιακοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται ειδικά στο υπόβαθρο BRCA1, στο υπόβαθρο BRCA2 στο υπόβαθρο υποδοχέων οιστρογόνων και στο υπόβαθρο υποδοχέων προγεστερόνης. Με τη χρήση του μοντέλου αυτού, και σύμφωνα με τα αποτελέσματα που προέκυψαν, προτείνεται η εξέταση μεγαλύτερου αριθμού γονιδίων και γονιδιακών πολυμορφισμών, σε αντίθεση με τις υπάρχουσες διαγνωστικές εταιρίες, οι οποίες διερευνούν έναν μικρό αριθμό γονιδίων με αποτέλεσμα να παρέχεται πρόβλεψη με μειωμένη ακρίβεια. Η ορθότητα και η εγκυρότητα της μελέτης αυτής βασίζεται στο γεγονός ότι ανιχνεύτηκαν γονίδια με στατιστικά σημαντική συσχέτιση, τα οποία αναγνωρίζονται ήδη από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως υπεύθυνα για την γενετική προδιάθεση εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η χρήση αυτού του μοντέλου μπορεί να βοηθήσει στην πιο έγκυρη πρόγνωση και διάγνωση της νόσου.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος του μαστού είναι ένας κακοήθης όγκος που ξεκινάει από τα κύτταρα του μαστού. Ένας κακοήθης όγκος είναι μια ομάδα από καρκινικά κύτταρα που αναπτύσσονται στους περιβάλλοντες ιστούς ή εξαπλώνονται σε άλλες περιοχές του σώματος.

Ο μαστός αν και είναι ένα όργανο σε ορατή θέση του σώματος, γεγονός που το καθιστά εύκολα προσπελάσιμο για κάθε εξεταστή, κρύβει πολλές διαγνωστικές παγίδες. Ο καρκίνος του μαστού στην αρχή της εμφάνισης του είναι παραπλανητικός και λανθάνοντας. Για τη σωστή του διάγνωση είναι απαραίτητες μια σειρά εξετάσεων που συμπληρώνουν η μια την άλλη, καθώς η κάθε εξέταση παρέχει διαφορετικές πληροφορίες. Συνεπώς, η μαστογραφία δίνει πληροφορίες για την ύπαρξη πυκνώσεων και σκιάσεων του μαστού, η υπερηχοτομογραφία παρουσιάζει τις διαφορές στη σύσταση των ιστών και τέλος, η κυτταρολογία εξετάζει τη φύση των κυττάρων. Τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εκτέλεση όλων των εξετάσεων παρέχουν την αναγκαία πληροφορία που χρειάζεται ώστε να εξασφαλιστεί η σωστή διάγνωση και να μειωθεί η πιθανότητα λάθους(1).

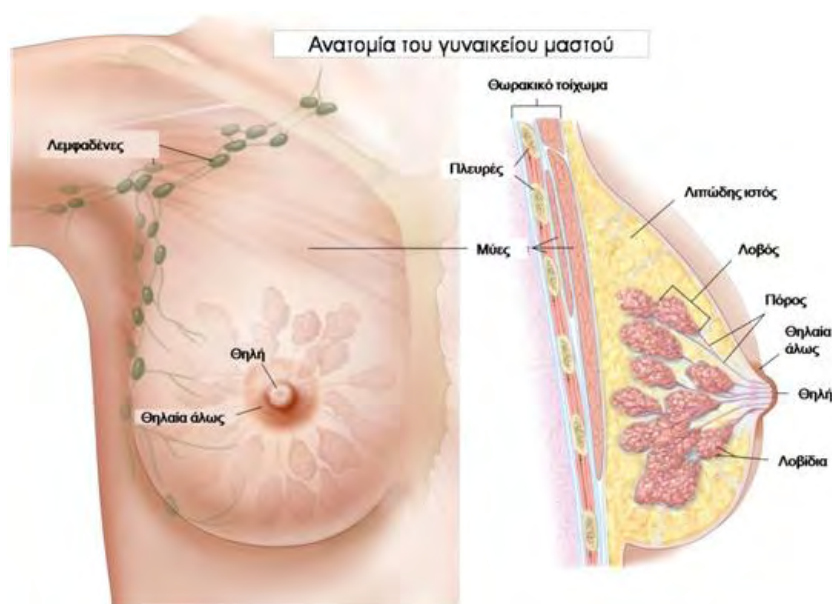
Το 95% των περιπτώσεων των καρκίνων του μαστού μπορεί να θεραπευτεί αν διαγνωστεί νωρίς. Δεν αναπτύσσουν καρκίνο όλοι άνθρωποι με γενετική προδιάθεση, ενώ μπορεί να προσβληθούν και άνθρωποι χωρίς οικογενειακό ιστορικό της νόσου. Γι αυτό το λόγο είναι αναγκαία η σωστή πρόγνωση. Να μπορεί κάθε γυναίκα να γνωρίζει πόσες είναι οι πιθανότητες να νοσήσει από την ασθένεια ώστε να μπορεί να προσαρμόσει κατάλληλα τη ζωή της.

1.2 ANATOMIA ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Ο μαστός αποτελεί ημισφαιρική λιπώδη πτυχή του δέρματος στην οποία περιέχεται ο μαστικός (μαζικός) αδένας. Η ανάπτυξη του μαστού στις γυναίκες διαφοροποιείται από αυτή του άντρα.

Οι μαστοί είναι βασικώς εξειδικευμένοι αδένες του δέρματος και αποτελούνται από λίπος, αδενικό και συνδετικό ιστό. Η βάση του βρίσκεται στην πρόσθια επιφάνεια του θώρακα, μεταξύ της 2^{ης} ή 3^{ης} μέχρι την 6^η ή 7^η πλευρά. Παρουσιάζει δυο επιφάνειες, την πρόσθια και οπίσθια και την περιφερική.

Η πρόσθια επιφάνεια καλύπτεται από το δέρμα και εμφανίζει τις δύο περιοχές, τη θηλή και τη θηλαία άλω.



Εικόνα 1.1. Η ανατομία του μαστού

Η θηλή βρίσκεται λίγο πιο κάτω και έξω από το μέσο του μαστού και αποτελεί κωνοειδές έπαρμα του δέρματος με πολλές ρωγμές στην κορυφή της, όπου υπάρχουν 15 έως 20 στόμια για την εκβολή των γαλακτοφόρων πόρων. Το ύψος της θηλής κυμαίνεται από 1 έως 1,5 εκ και αυξάνει στο θηλασμό. Χαρακτηριστική είναι η άφθονη παρουσία μελανίνης που της προσδίδει το καστανέρυθρο χρώμα της.

Η θηλαία άλω είναι η ολοστρόγγυλη σκουρόχρωμη περιοχή γύρω από την θήλη. Έχει διάμετρο 1,5 έως 6 εκ και στην εξωτερική της επιφάνεια εμφανίζει 10-15 μικρά επάρματα, τα αλωαία οζίδια, τα οποία διατάσσονται σε κύκλο γύρω από τη θηλή. Τα οζίδια αυτά περικλείουν τους αλωαίους αδένες του Montgomery, οι οποίοι είναι κυρίως οσμογόνοι αλλά και σμηγματογόνοι υποτυπώδεις γαλακτικοί αδένες.

Η οπίσθια επιφάνεια του μαστού είναι ελαφρά υπόκοιλη και εφάπτεται στην περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός. Η περιφέρεια του μαστού, μεταβαίνει βαθμιαία στο γύρω δέρμα.

Από άποψη κατασκευής ο μαστός αποτελείται από το δέρμα, το περαστικό λίπος και το μαστικό αδένα.

- Το δέρμα του μαστού είναι λεπτό, διάφανες και περιέχει πολλούς σμηγματογόνους και ιδρωτοποιούς αδένες. Συνδέεται στενά με το περαστικό λίπος. Στην περιοχή της θηλής και της θηλαίας άλω υπάρχουν πολλά χρωματοφόρα κύτταρα, που προσδίδουν τη σκοτεινότερη χροιά των περιοχών αυτών σε σύγκριση με το γύρω δέρμα. Στο χόριο του δέρματος των θέσεων αυτών υπάρχουν λείες μυϊκές ίνες, οι οποίες προκαλούν σκλήρυνση (στύση) των μορφωμάτων αυτών κατά την προστριβή ή τον θηλασμό.
- Το περιματικό λίπος είναι η συνέχεια του υποδόριου λίπους και είναι άφθονο στην πρόσθια περιοχή του μαστού ανάμεσα στο δέρμα και τον μαστικό αδένα. Σε αυτόν παρατηρούμε την πρόσθια στιβάδα, από την οποία περνάνε οι συνδετικές ίνες ή αλλιώς οι σύνδεσμοι του Cooper, και την οπίσθια στιβάδα. Οι σύνδεσμοι του Cooper σε περίπτωση που διηθηθούν από καρκίνο, χάνουν την ελαστικότητά τους και έχουν ως αποτέλεσμα τη βράχυνση τους. Έτσι προκαλείται εισολκή του δέρματος, γεγονός που αποτελεί σοβαρό κλινικό σημείο για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού.
- Ο μαστικός αδένας είναι δισκοειδής αδένας, του οποίου το μέγεθός του εξαρτάται από το αν μια γυναίκα έχει γεννήσει ή όχι. Σε διατομή ο μαστικός αδένας είναι λευκωπός, υπόσκληρος και ελαστικός, σε αντίθεση με το περιματικό λίπος που είναι υποκίτρινο και μαλακό. Η πρόσθια επιφάνεια του είναι ανώμαλη και εμφανίζει εντυπώματα που χωρίζονται από τις ακρολοφίες. Μεταξύ των ακρολοφιών και του χορίου του δέρματος εκτείνονται ινώδεις δεσμίδες, οι σύνδεσμοι Cooper που διαιρούν τον αδένα σε 15-20 λοβούς.

Η οπίσθια επιφάνεια του χωρίζεται από την περιτονία του μείζονος θωρακικού μυός με ινολιπώδη ιστό. Η περιφέρεια παρουσιάζει προς τα έξω τη στερνική απόφυση, ενώ προς τα έξω την άνω και κάτω μασχαλιαία απόφυση.

Οι λοβοί του μαστικού αδένα έχουν πυραμοειδές σχήμα, με την κορυφή προς τη θηλή, από όπου βγαίνει ένας γαλακτοφόρος πόρος. Οι λοβοί του αδένα αποτελούνται από αρκετά λοβία, τα οποία είναι διαμορφωμένα σε ένα σύμπλεγμα γύρω από μικρούς πόρους, τις κυψελίδες. Αυτές περιέχουν κυψελοειδή κύτταρα, τα λοβία, τα οποία παράγουν το γάλα.

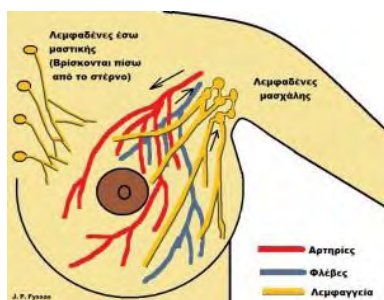
1.2.1 ΜΥΕΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Στην περιοχή του μαστού συναντάμε συνολικά 7 μυς:

- ο μείζων θωρακικός, ο οποίος αποτελεί το μεγαλύτερο μυ του θώρακα και ξεκινάει από το στέρνο και καταλήγει στο πάνω μέρος του βραχίονα.
- ο ελάσσων θωρακικός, ο οποίος βρίσκεται κάτω από το μείζονα θωρακικό και ξεκινάει από την τρίτη, τέταρτη και πέμπτη πλευρά και καταλήγει στο οστό της ωμοπλάτης
- ο πρόσθιος οδοντωτός, ο οποίος ξεκινάει από τις 8 έως 9 πρώτες πλευρές και καταφύεται στην ωμοπλάτη. Έχει τη δυνατότητα να καθλώνει την ωμοπλάτη στο θωρακικό τοίχωμα, μια ενέργεια που είναι απαραίτητη για την λειτουργία των μυών του βραχίονα.
- ο πλατύς ραχιαίος, έχει τριγωνικό σχήμα και καταλαμβάνει το κάτω μισό της ράχης και τα πλάγια του θωρακικού τοιχώματος. Προκαλεί έκταση, απαγωγή και έσω στροφή του βραχίονα και συγκρατεί την ωμοπλάτη στον κορμό
- ο κορακοβραχίονας, εκφύεται από την ωμοπλάτη και καταφύεται στο βραχίονο οστό. Έχει τη δυνατότητα να κάμπει και να προσάγει ελαφρά το βραχίονα
- ο υποπλάτιος, ξεκινάει από την ωμοπλάτη και καταλήγει στο βραχίονο οστό, προκαλώντας έσω στροφή του βραχίονα και σταθεροποίηση της άρθρωσης του ώμου.
- ο έξω λοξός κοιλιακός μυς, καλύπτει εξωτερικά το πλάγιο κοιλιακό τοίχωμα , ξεκινώντας από τις 6 έως 8 κατώτερες πλευρές και καταλήγει στη λευκή γραμμή αποτελώντας τμήμα της θήκης του ορθού κοιλιακού μυός και τη λαγόνια ακρολοφία (3).

1.2.2 ΑΓΓΕΙΑ ΚΑΙ ΝΕΥΡΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1.2.2.1 ΑΙΜΑΤΩΣΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ



Εικόνα 1.2 Η αιμάτωση του μαστού

1. ΑΡΤΗΡΙΕΣ

Οι αρτηρίες που αγγειώνουν το μαστό προέρχονται από την έσω μαστική, την πλάγια και ανώτερη θωρακική, το θωρακικό κλάδο της ακρωμιοθωρακικής, τους κλάδους των μεσοπλεύριων αρτηριών και την υποπλάτια αρτηρία, σχηματίζοντας ένα πυκνό δίκτυο γύρω από τους γαλακτοφόρους αδένες και τις αδеноκυψέλες.

2. ΦΛΕΒΕΣ

Το φλεβικό δίκτυο του μαστού διακρίνεται σε επιπολής και εν τω βαθεί. Οι επιπολής εκβάλλουν στην έσω μαστική φλέβα ενώ οι εν τω βαθεί ακολουθούν τρεις βασικές οδούς: προς την έσω μαστική φλέβα, προς τη μασχαλιαία φλέβα και προς τις μεσοπλεύριες φλέβες. Οι φλέβες σκιαγραφούνται σαφώς στη μαστογραφία ιδιαίτερα στις περιπτώσεις όπου περιβάλλονται από λιπώδη ιστό.

3. ΛΕΜΦΑΓΓΕΙΑ

Το λεμφαγγειακό δίκτυο του μαστού, δηλαδή του δέρματος και του μαστικού αδένος αποχετεύει τη λέμφη προς 2 κατευθύνσεις: το 75% των λεμφογαγγλίων απάγουν τη λέμφη στα μασχαλιαία λεμφογάγγλια, ενώ το υπόλοιπο 25% που βρίσκονται στην έσω επιφάνεια του μαστού, διοχετεύουν τη λέμφη στα στερνικά λεμφογάγγλια, κατά μήκος των έσω μαστικών αγγείων. Ενδιαφέρον είναι ότι τα λεμφογάγγλια του ενός μαστού αναστομώνονται με αυτά του άλλου και σε αυτήν την αναστόμωση οφείλονται οι μεταστάσεις καρκίνων του μαστού και στο δεύτερο μαστό.

1.2.2.2 ΝΕΥΡΩΣΗ

Η νεύρωση του μαστού γίνεται από το μεσοπλευροβραχιόνιο νεύρο το θωρακοραχιαίο, το μακρύ θωρακικό ή νεύρο του Bell και από το αυτόνομο νευρικό σύστημα. Πολλές φορές ο πόνος που προκαλείται από την πλευρίτιδα προέρχεται από το θωρακικό τοίχωμα (1,2).

1.3 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Σημαντικό ρόλο αποτελεί το γεγονός ότι ο μαστός είναι ένα ορμονοεξαρτώμενο όργανο. Η ανάπτυξη του ξεκινάει από την 4η εμβρυική εβδομάδα, η μορφολογία του διαφέρει κατά τις διάφορες φάσεις του καταμήνιου κύκλου, της κύησης και της γαλουχίας και εξαρτάται από την ύπαρξη γεννητικών και άλλων ορμονών, όπως είναι η προλακτίνη και η ωκυτοκίνη. Τη λειτουργία του μαστού την επηρεάζουν ο υποθάλαμος, η υπόφυση, οι ωοθήκες, ο θυρεοειδής αδένας, τα επινεφρίδια, ο πλακούντας και το νευρικό σύστημα.

Η ορμονοεξάρτηση αυτή δεν περιορίζεται μόνο στο επιθήλιο του αδενικού ιστού αλλά επεκτείνεται και στο συνδετικό ιστό, που αποτελεί το ερειστικό υπόστρωμα του μαστού και ιδιαίτερα στους ιστούς που είναι γύρω από τους γαλακτοφόρους πόρους.

Τα οιστρογόνα, η προγεστερόνη και η προλακτίνη είναι ουσιαστικά για τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία του μαστού. Τα οιστρογόνα επιδρούν στην ανάπτυξη των γαλακτοφόρων πόρων και σχετίζονται με την έκκριση της προλακτίνης. Η προγεστερόνη, όπως και τα οιστρογόνα, δεν ασκεί βιολογική δράση στο μαστό παρά μόνο με τη συνέργεια των υποφυσιακών ορμονών και των οιστρογόνων. Δηλαδή σε μικρές δόσεις προκαλεί την ανάπτυξη των αδενικυψελών και σε μεγάλες δόσεις προκαλεί έκκριση που μοιάζει με πύαρ, μια κιτρινωπή, κρεμώδης ουσία γνωστή ως πρωτόγαλα.

Ο υποθάλαμος λειτουργεί ως συνδετικός κρίκος ανάμεσα στο νευρικό και το ενδοκρινικό σύστημα. Παράγει ορμόνες που ονομάζονται απελευθερωτικοί παράγοντες και οι οποίες ελέγχουν την υπόφυση.

Η υπόφυση συμμετέχει στην ανάπτυξη των μαστών. Οι ορμόνες της υπόφυσης που σχετίζονται με τον μαστό είναι :

- Η προλακτίνη είναι μια ορμόνη που παράγεται στην αδενουπόφυση και έχει διττή δράση στον μαστικό αδένα. Επιδρά στην ανάπτυξη του αδένα, με τη βοήθεια των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, αλλά παράλληλα παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή γάλακτος από τις ανεδονοκυψέλες. Ρυθμίζει τους ορμονικούς υποδοχείς και προάγει επιθηλιακή ανάπτυξη. Μετά με τη σύνδεση της με τους υποδοχείς, μεταφέρεται δια μέσου των επιθηλιακών κυττάρων στους πόρους, ώστε να βρίσκεται σε πολύ μεγάλες συγκεντρώσεις στο γάλα ή στο υγρό των πόρων και έτσι να περιλαμβάνεται στους προδιαθεσικούς παράγοντες για την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού
- Η ορμόνη ωκυτοκίνη παράγεται από τον παρακοιλιακό πυρήνα του υποθαλάμου και αποθηκεύεται στον οπίσθιο λοβό της υπόφυσης. Η πιο σημαντική της δράση είναι η πρόκληση σύσπασης των επιθηλιακών κυττάρων των γαλακτοφόρων πόρων των μαστών με αποτέλεσμα την έξοδο του εκκρινόμενου γάλακτος και την έναρξη.

Η θυροξίνη, ορμόνη που παράγεται στον θυροειδή αδένα, έχει τη δυνατότητα να αυξήσει την παραγωγή γάλακτος σε περίπτωση υπογαλακτίας, καθώς αυξάνει την έκκριση της προλακτίνης. Επικρατεί η άποψη ότι σχετίζεται με την παθογένεια προβλημάτων του αδένα, καθώς η συχνότητα θυροειδοπάθειων σε καλοήθεις μαστοπάθειες και νεοπλάσματα του μαστού είναι αρκετά αυξημένη.

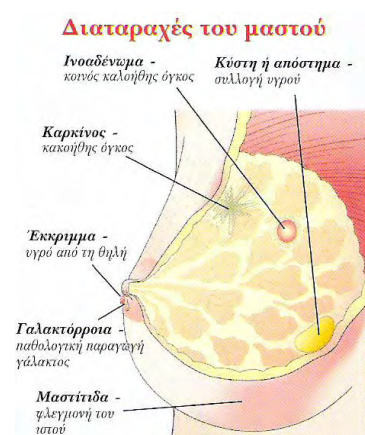
Ο πλακούντας είναι ένας ενδοκρινής αδένας που αποτελεί σημαντική πηγή οιστρογόνων ορμονών και χοριακής γονοδοτρόπου ορμόνης, ενώ παράλληλα εκκρίνει σε μικρές ποσότητες προγεστερόνη και πλακούντιο λακτογόνο ορμόνη. Η τελευταία είναι και η πιο βασική ορμόνη του πλακούντα που σχετίζεται με τους

μαστούς. Μοιάζει με την αυξητική ορμόνη της υπόφυσης και με την προλακτίνη, καθώς διεγείρει την παραγωγή γάλακτος και συμβάλλει στην ανάπτυξη του μαστικού αδένα.

Το νευρικό σύστημα ασκεί αγγειοκινητικές επιδράσεις στο μαστό προκαλώντας την παραγωγή μικρής ποσότητας γάλακτος που περιέχεται στις αδενοκυψέλες, χωρίς να δημιουργεί προβλήματα στην εκκριτική λειτουργία του μαστού.(5,6)

1.4 ΚΑΛΟΗΘΕΙΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Περίπου 1 στις 5 γυναίκες κάποια στιγμή της ζωής της θα εμφανίσει καλοήγη πάθηση του μαστού. Αυτό μπορεί να είναι είτε μια κύστη που περιέχει υγρό είτε ένα ινοαδένωμα, τα οποία θεραπεύονται πολύ εύκολα.



Εικόνα 1.3. Διαταραχές του μαστού

1.4.1 ΚΥΣΤΕΣ

Οι κύστες είναι μικρά ογκίδια τα οποία περιέχουν κάποια μορφή υγρού. Εμφανίζονται και στους δυο μαστούς, έχουν ομαλή υφή και κάποιες φορές είναι επώδυνα. Ο σχηματισμός τους οφείλεται στη διαρκή και επαναλαμβανόμενη διέγερση των μαστών από τις γυναικείες γενετικές ορμόνες και γι αυτό εμφανίζονται πιο συχνά στις γυναίκες πριν από την εμμηνόπαυση ή μετά που λαμβάνουν ορμονικά σκευάσματα. Οι κύστες διακρίνονται στις απλές, στις επιλεγμένες και

στις πολύπλοκες.

- Οι απλές περιέχουν μόνο υγρό και συνήθως αντιμετωπίζονται με απλή παρακέντηση και αναρρόφηση υγρού. Το υγρό που αφαιρείται από μια απλή κύστη δεν χρειάζεται κυτταρολογική εξέταση, εκτός κι αν περιέχει αίμα.
- Οι επιλεγμένες κύστες εκτός από υγρό συνήθως περιέχουν και συμπαγή στοιχεία. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να κρύβουν κακοήθεια και γι αυτό η παρακέντηση τους είναι υποχρεωτική, και απαιτείται και συμπληρωματική απεικόνιση με μαστογραφία.
- Οι πολύπλοκες κύστες έχουν χαρακτηριστικά και κύστης και συμπαγούς μάζας. Συνήθως υποκρύπτουν κακοήθεια γι αυτό και απαιτείται η βιοψία τους, είτε χειρουργικά, είτε με κυλινδρική βελόνα (9,5,6).

1.4.2 ΙΝΟΑΔΕΝΩΜΑΤΑ

Τα απλά ινοαδενώματα είναι συμπαγείς, καλοήθεις όγκοι που αποτελούνται από ινώδη και αδενικό ιστό. Εμφανίζονται συχνά σε γυναίκες νεαρής ηλικίας μεταξύ 20-30 ετών και σημαντικό ρόλο παίζουν οι γεννητικές ορμόνες. Αυξάνονται σε μέγεθος κατά την εγκυμοσύνη και κατά τη λήψη ορμονών και υποχωρούν μετά την εμμηνόπαυση.

Τα μικρά ινοαδενώματα δεν προκαλούν συμπτώματα και δεν χρειάζεται να αφαιρεθούν χειρουργικά.

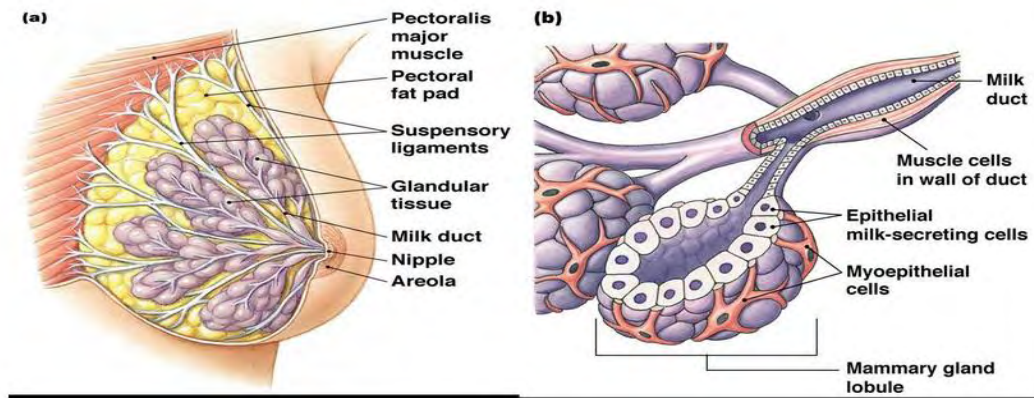
Από την άλλη μεριά, τα μεγάλα ινοαδενώματα που προκαλούν πόνο στο στήθος, αυξάνονται σε μέγεθος και η βιοψία τους δείχνει ανησυχητικά αποτελέσματα, όπως άτυπη υπερπλασία, σκληρυντική αδένωση, αποτιτανώσεις, πρέπει να αφαιρούνται χειρουργικά.

1.4.3 ΙΝΟΚΥΣΤΙΚΗ ΜΑΣΤΟΠΑΘΕΙΑ

Η ινοκυστική μαστοπάθεια αναφέρεται σε μια σειρά μεταβολών και αλλοιώσεων που γίνονται στο μαστό κατά τη διάρκεια του έμμηνου κύκλου. Οι ινοκυστικές αλλοιώσεις προκαλούνται από αλλαγές στα επίπεδα των θηλυκών ορμονών, των οιστρογόνων και της προγεστερόνης, κατά τη διάρκεια της εμμήνου ρύσης. Οι ορμόνες προκαλούν διαστολή των αιμοφόρων αγγείων, διόγκωση των γαλακτικών αδένων και διήθηση των πόρων από την κατακράτηση υγρού στο μαστό. Οι ινοκυστικές αλλοιώσεις ουσιαστικά συμβαίνουν σε όλες τις γυναίκες αλλά χρειάζονται ιδιαίτερη προσοχή όταν δημιουργούν προβλήματα και συμπτώματα όπως πόνο στο μαστό, κύστες και ογκίδια.

1.4.4 ΜΑΣΤΙΤΙΔΑ

Η μαστίτιδα είναι μόλυνση του ιστού του μαστού από μικρόβια (φλεγμονή), με αποτέλεσμα να προκαλεί πόνο στο στήθος, πρήξιμο, ερεθισμό και κοκκινίλα στο μαστό. Η πιο συχνή μορφή μαστίτιδας είναι η μαστίτιδα της γαλακτοφορίας, που συμβαίνει στις γυναίκες που θηλάζουν και οφείλεται στην απόφραξη κάποιων πόρων οδηγώντας στη συσσώρευση του μητρικού γάλακτος στο μαστό. Η θεραπεία γίνεται με την παροχέτευση του συσσωρευμένου γάλακτος από το μαστό είτε με μασάζ στο στήθος είτε με τη χρήση ειδικών αντλιών που βρίσκουμε στο εμπόριο για να αδειάζουν το γάλα.



Εικόνα 1.4 Ανατομία του μαστού και των γαλακτοφόρων πόρων

1.4.5 ΕΚΚΡΙΜΑ ΘΗΛΗΣ (ΑΠΟΒΟΛΗ ΥΓΡΟΥ ΑΠΟ ΤΗ ΘΗΛΗ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ)

Η γαλακτόρροια, δηλαδή η αποβολή γαλακτόχρωμου εκκρίματος και από τις δυο θηλές είναι ένα συχνό φαινόμενο που το συναντάμε κυρίως κατά τον πρώτο χρόνο μετά τον τοκετό αλλά και σε περιπτώσεις υπολειτουργίας του θυρεοειδούς αδένος ή παρενέργειας ορισμένων φαρμάκων. Τέτοια έκκριση μπορεί επίσης να εμφανιστεί λόγω όγκων στην υπόφυση, προκαλώντας αύξηση της προλακτίνης.

1.5 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

Για την καλύτερη κατανόηση του καρκίνου του μαστού θα πρέπει πρώτα να γίνει κατανοητό πως αναπτύσσεται ο καρκίνος γενικά.

Ο καρκίνος γενικά είναι αποτέλεσμα μη φυσιολογικών κυττάρων που αναπτύσσονται ανεξέλεγκτα και προσβάλλουν και καταστρέφουν υγιείς ιστούς. Πολλά καρκινικά κύτταρα μαζί σχηματίζουν τον όγκο. Τα φυσιολογικά κύτταρα ακολουθούν την τυπική διαδικασία της κυτταρικής ανάπτυξης: αναπτύσσονται, διαιρούνται και πεθαίνουν κάτω από τον έλεγχο γονιδίων, και αντικαθιστούνται από νέα υγιή κύτταρα. Σε περίπτωση που δημιουργηθεί κάποιο πρόβλημα (μετάλλαξη) σε κάποιο από τα γονίδια που είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη, το υγιές κύτταρο γίνεται νεόπλασμα. Με την πάροδο του χρόνου, οι μεταλλάξεις μπορεί να "ενεργοποιήσουν" κάποια γονίδια και να "απενεργοποιήσουν" κάποια άλλα μέσα σε ένα κύτταρο. Αυτή η αλλαγή στο κύτταρο του δίνει την ικανότητα να διαιρείται χωρίς έλεγχο ή τάξη, παράγοντας περισσότερα κύτταρα σαν αυτό και σχηματίζεται ένας όγκος.

Ένας όγκος μπορεί να είναι καλοήθης (να μην είναι επικίνδυνος για την υγεία) ή κακοήθης (να είναι επικίνδυνος για την υγεία). Οι καλοήθεις όγκοι δεν θεωρούνται καρκινοειδείς, τα κύτταρα μοιάζουν εμφανισιακά με τα φυσιολογικά κύτταρα,

αναπτύσσονται αργά και δεν εισβάλλουν στους κοντινούς ιστούς ούτε εξαπλώνονται σε άλλα μέρη του σώματος. Οι κακοήθεις όγκοι από την άλλη είναι καρκινοειδείς, καθώς αν δεν ελεγχτούν μπορούν να εξαπλωθούν και σε άλλα μέρη του σώματος εκτός του αρχικού όγκου.

Ο καρκίνος του μαστού πρόκειται για κακοήγη όγκο που έχει αναπτυχθεί από τα κύτταρα του μαστού και συνήθως αρχίζει είτε από τα κύτταρα των λοβίων είτε από τους αγωγούς, που είναι οι δίοδοι που στραγγίζουν γάλα από τα λοβία στη θήλη. Σε πιο σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να ξεκινήσει από τους στρωματικούς ιστούς, οι οποίοι περιλαμβάνουν τους λιπαρούς και ινώδεις συνδετικούς ιστούς του μαστού. Οφείλεται πάντα σε γενετική ανωμαλία. Ωστόσο, σήμερα θεωρείται ότι μόνο το 5-10% των καρκίνων οφείλονται σε ανωμαλία που κληρονομήθηκε από τη μητέρα ή τον πατέρα, ενώ το 85-90% οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες που προκαλούνται όσο γερνάει το άτομο και από την κακή ποιότητα ζωής γενικά.

Η διάγνωση και η σταδιοποίηση του καρκίνου του μαστού γίνεται μέσω μιας σειράς εξετάσεων:

- ακτινογραφία θώρακα
- μαστογραφία
- σπινθηρογράφημα οστών
- αξονική τομογραφία (CT)
- μαγνητική τομογραφία (MRI)
- εξετάσεις αίματος

Η σταδιοποίηση είναι η διαδικασία κατά την οποία εξακριβώνεται η εξάπλωση του καρκίνου. Ο καρκίνος του μαστού διακρίνεται σε 5 στάδια, από 0 έως 4, με το 0 να δηλώνει μη επιθετικό καρκίνο, ενώ το 4 που είναι το τελευταίο στάδιο να δηλώνει τη μετάσταση του και σε άλλα όργανα του σώματος. Η διάγνωση του σταδίου βασίζεται στο μέγεθος του όγκου, στο αν είναι καλοήθης ή κακοήθης, στο αν βρίσκεται στους λεμφαδένες και τέλος στο αν έχει εξαπλωθεί σε άλλα μέρη του σώματος εκτός από το μαστό. Η διαδικασία της σταδιοποίησης είναι εξαιρετικά σημαντική διότι καθορίζει την περαιτέρω θεραπεία (4,6).



Εικόνα 1.5 Στάδια του καρκίνου του μαστού

1.6 ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΟΙΣΤΡΟΓΟΝΩΝ ΚΑΙ ΥΠΟΔΟΧΕΙΣ ΠΡΟΓΕΣΤΕΡΟΝΗΣ

Οι υποδοχείς οιστρογόνων (Estrogen receptors, ER) και οι υποδοχείς προγεστερόνης (Progesterone receptors, PR) είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στην πυρηνική περιοχή του κυττάρου. Ο κύριος ρόλος τους είναι η δέσμευση των αντίστοιχων ορμονών, οιστρογόνου ή προγεστερόνης και η επακόλουθη ενεργοποίηση συγκεκριμένης κυτταρικής λειτουργίας.

Κάθε καρκίνος μαστού μπορεί να είναι θετικός είτε μόνο για υποδοχείς οιστρογόνου (ER-positive), είτε μόνο για υποδοχείς προγεστερόνης (PR-positive), είτε και για τους δύο υποδοχείς (ER/PR-positive). Μπορεί επίσης να είναι αρνητικός είτε μόνο για υποδοχείς οιστρογόνου (ER-negative), είτε μόνο για υποδοχείς προγεστερόνης (PR-negative) ή και για τα δύο τους δύο υποδοχείς (ER/PR-negative).



Εικόνα 1.6. Δομή υποδοχέα οιστρογόνων

Όταν ένας καρκίνος είναι θετικός για υποδοχείς οιστρογόνου σημαίνει ότι τα κύτταρα του έχουν υποδοχείς οι οποίοι δεσμεύουν οιστρογόνο και λαμβάνουν σήματα που προωθούν την ανάπτυξη του. Αντίστοιχα, όταν ένας καρκίνος

είναι θετικός για υποδοχείς προγεστερόνης σημαίνει ότι τα κύτταρα του έχουν υποδοχείς οι οποίοι δεσμεύουν προγεστερόνη και λαμβάνουν σήματα που προωθούν την ανάπτυξη του.

Οι καρκίνοι που σχετίζονται με την ύπαρξη υποδοχέων οιστρογόνων και υποδοχέων προγεστερόνης έχουν πολλές πιθανότητες να ανταποκριθούν θετικά στην ορμονοθεραπεία, λαμβάνοντας δηλαδή φάρμακα που θα μειώσουν τις ορμόνες αυτές ή θα τις εμποδίσουν τουλάχιστον από το να φτάσουν στους υποδοχείς, ώστε να μην χρειαστούν περαιτέρω θεραπεία (17,19).

1.7 HER2 ΟΓΚΟΓΟΝΙΔΙΟ

Κάποια γονίδια παράγουν πρωτεΐνες που με την παρουσία τους επηρεάζουν την συμπεριφορά του καρκίνου του μαστού, αλλά και την ανταπόκρισή του σε συγκεκριμένες θεραπείες.

Το ογκογονίδιο HER2 παράγει HER2 πρωτεΐνες οι οποίες είναι υποδοχείς που βρίσκονται στη μεμβράνη των κυττάρων του μαστού. Φυσιολογικά οι υποδοχείς αυτοί ρυθμίζουν το πώς ένα κύτταρο μεγαλώνει, διαιρείται και αυτοεπιδιορθώνεται. Όμως στο 25% περίπου των καρκίνων του μαστού το γονίδιο HER2 δεν δουλεύει σωστά και φτιάχνει πολλά αντίγραφα του εαυτού του (HER2

amplification) , με αποτέλεσμα να δημιουργούνται πολλοί υποδοχείς HER2 και τα κύτταρα αυτά να μεγαλώνουν και να πολλαπλασιάζονται ανεξέλεγκτα. Οι καρκίνοι του μαστού που είναι HER2-θετικοί, είναι πιο επιθετικοί και έχουν την τάση να μεγαλώνουν ταχύτερα. Όμως από την άλλη υπάρχουν εξειδικευμένα φάρμακα , στα οποία αυτοί οι καρκίνοι ανταποκρίνονται καλύτερα και πολλές γυναίκες μπορούν να επωφεληθούν από την ορμονοθεραπεία(17,19).

1.8 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΤΡΕΣ

Αν και εξαιρετικά σπάνιος, ο καρκίνος του μαστού προσβάλλει και τους άντρες. Αφορά συνήθως άντρες μεταξύ των 60-70 ετών, αν και μπορούν όλες οι ηλικίες να προσβληθούν από τη νόσο. Χαρακτηρίζεται από μια ανώδυνη μάζα κάτω από την άλω, κάποιο οζίδιο δηλαδή, και ακολουθεί έκκριση από τη θηλή, οροαιματώδη ή σπανιότερα ορώδη. Η έκκριση συνήθως αποτελεί και το πρώτο σύμπτωμα της νόσου, και στο 75% των περιπτώσεων της είναι καρκίνος του μαστού.

Καθώς ο καρκίνος του μαστού είναι σπάνιος στους άντρες, δεν υπάρχουν πολλά δεδομένα σχετικά με τους παράγοντες που προκαλούν την ασθένεια και τη θεραπεία της.

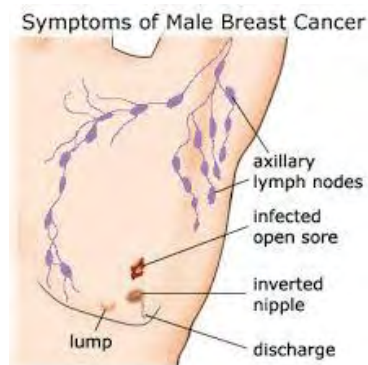
Στους άντρες, το διάστημα που μεσολαβεί από τη στιγμή που εμφανίζονται τα συμπτώματα μέχρι τη διάγνωση είναι πολύ μεγαλύτερο από των γυναικών, διότι οι άνδρες δεν είναι ενήμεροι ότι μπορεί να προσβληθούν από την ασθένεια και αγνοούν τα πρώτα συμπτώματα.

Οι ιστολογικοί τύποι του καρκίνου του μαστού που αναπτύσσεται στους άντρες είναι παρόμοιοι με αυτούς των γυναικών, με τη διαφορά ότι στους άντρες η ανάπτυξη επηρεάζεται από τις ορμόνες, οιστρογόνα ή προγεστερόνη.

Γενικά συστήνονται οι ίδιες θεραπείες που συστήνονται και στις γυναίκες. Απλή μαστεκτομή με ακτινοβολία ή ριζική μαστεκτομή είναι η βασική θεραπεία για τον χειρουργήσιμο ανδρικό καρκίνο. Η χημειοθεραπεία εφαρμόζεται όπως και στις γυναίκες και στις περιπτώσεις όπου ο ασθενής δεν έχει ευαισθησία στις ορμόνες. Στον προχωρημένο ανδρικό καρκίνο, όπου δηλαδή έχει κάνει μετάσταση σε άλλα όργανα, επιλέγεται η ορχεκτομή. Η θεραπεία αυτή προκαλεί την υποχώρηση του καρκίνου στο 60-70% των ασθενών με διάρκεια βελτίωσης 30 μηνών, ένα ποσοστό που είναι διπλάσιο σε σύγκριση με το ποσοστό των γυναικών που εφαρμόζουν ωθηκεκτομή.

Κάποιοι προδιαθεσικοί παράγοντες που είναι υπεύθυνοι για την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού στους άντρες είναι:

- Η προηγούμενη έκθεση σε ακτινοβολία
- Η διαταραχή του μεταβολισμού των οιστρογόνων
- Το σύνδρομο Klinefelter
- Ατροφία των όρχεων
- Θεραπευτική λήψη οιστρογόνων (σε περιπτώσεις καρκίνου του προστάτη)
- Η μεγάλη οικογενής εντόπιση



Εικόνα 1.7 Συμπτώματα ανδρικού καρκίνου του μαστού

Πολλοί θεωρούν και την γυναικομαστία ως παράγοντα εμφάνισης καρκίνου, όμως μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί κάτι τέτοιο.

Κάθε άντρας πρέπει να είναι ενήμερος για τον καρκίνο του μαστού και σε περίπτωση που παρατηρήσουν κάποια ανωμαλία ή νιώσουν πόνο στους μαστούς να επικοινωνήσουν αμέσως με τον γιατρό τους (2,6).

1.9 ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ

Η αιτιολογία του καρκίνου του μαστού, όπως και για τους περισσότερους κακοήθεις όγκους, δεν είναι κατανοητή μέχρι σήμερα. Κάποιοι παράγοντες που ευνοούν την εμφάνιση του είναι (1,4,5):

1. Βιολογικοί παράγοντες

- Φύλο

Αποτελεί το σημαντικότερο παράγοντα και η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού εκτιμάται ότι είναι 100 φορές μεγαλύτερη στις γυναίκες σε σχέση με τους άντρες.

- Ηλικία

Ο κίνδυνος εκδήλωσης καρκίνου του μαστού αυξάνει με την ηλικία της γυναίκας. Γυναίκες με πρώιμη εμμηναρχή και καθυστερημένη εμμηνόπαυση έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης. Γυναίκες με φυσιολογική εμμηνόπαυση μετά τα 55 έχουν δυο φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο

του μαστού. Επίσης η απουσία παιδιών ή η απόκτηση τους σε μεγάλη ηλικία αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης.

- **Θηλασμός**
Ο παρατεταμένος χρόνος θηλασμού μειώνει τις πιθανότητες εμφάνισης.
- **Οικογενειακό ιστορικό**
Ο κίνδυνος μια γυναίκα να εμφανίσει καρκίνο αυξάνεται εάν υπάρχει στην οικογένεια ιστορικό καρκίνου. Ο βαθμός κινδύνου εξαρτάται από το βαθμό συγγένειας που έχει το άτομο με την πάσχουσα, την ηλικία που νόσησε η συγγενής και τον αριθμό των συγγενών που εμφάνισαν καρκίνο του μαστού.
- **Γονιδιακή μετάλλαξη**
Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης όχι απλά του καρκίνου του μαστού αλλά και του καρκίνου των ωοθηκών και διάφορων άλλων μορφών. Τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 αφορούν το 5-10 % των περιπτώσεων του καρκίνου του μαστού. Το γονίδιο BRCA1 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 17q21, σχετίζεται με τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης και δρα ως ογκοκατασταλτικό γονίδιο, ενώ το γονίδιο BRCA2 βρίσκεται στο χρωμόσωμα 13q12 και οι μεταλλάξεις του σχετίζονται με πρόωπη έναρξη καρκίνου του μαστού.
- **Ορμονικοί παράγοντες**
Η λήψη ορμονών για την αντιμετώπιση ενδοκρινικών διαταραχών καθώς και η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης σχετίζονται με την αύξηση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (National Breast and Ovarian Cancer Centre, 2009). Ωστόσο, σε διάστημα 5 ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας ο κίνδυνος είναι στο ίδιο ποσοστό με τις γυναίκες που δεν ακολούθησαν τη θεραπεία. Ο ίδιος κίνδυνος υπάρχει και στις γυναίκες που κάνουν χρήση αντισυλληπτικών, ο οποίος μειώνεται μετά τη διακοπή τους.
- **Καλοήθεις νόσοι του μαστού**
Γυναίκες με ιστορικό σοβαρής άτυπης υπερπλασίας του επιθηλίου έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν καμία υπερπλαστική αλλαγή στο μαστό. Επίσης, μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης παρουσιάζουν και οι γυναίκες με ψηλαφητές κύστες, ινοαδενώματα, και σκλήρυνση.

2. Μικροπεριβαλλοντικοί και μακροπεριβαλλοντικοί παράγοντες

- **Κάπνισμα**
Σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες, το μακροχρόνιο κάπνισμα αυξάνει το ποσοστό κινδύνου και ιδιαίτερα στις γυναίκες που ξεκίνησαν το κάπνισμα σε μικρή ηλικία (American Cancer Society, 2014).
- **Αλκοόλ**

Ο κίνδυνος αυξάνεται όσο αυξάνεται και η ποσότητα του αλκοόλ που καταναλώνεται. Οι γυναίκες που καταναλώνουν ένα ποτό την ημέρα έχουν πολύ μικρή πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που πίνουν 2-5 ποτά την ημέρα που έχουν διπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης (American Cancer Society, 2014).

- **Βάρος**
Η σχέση του καρκίνου του μαστού και του βάρους είναι κάπως περίπλοκη. Οι παχύσαρκες γυναίκες έχουν μειωμένο κίνδυνο να εμφανίσουν καρκίνο όσο είναι στο προεμμηνοπαυσιακό στάδιο, αλλά στο στάδιο της εμμηνόπαυσης εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο (4).
- **Διατροφή**
Η δίαιτα και η διατροφή μπορούν να παίξουν σημαντικό ρόλο. Η διατροφή οφείλει να είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, και φτωχή σε πολυακόρεστα και κεκορεσμένα λίπη κρεάτων για τη μείωση του κινδύνου εκδήλωσης καρκίνου του μαστού.
- **Ακτινοβολία**
Η ακτινοβολήση είναι καλό να αποφεύγεται κυρίως σε άτομα ηλικίας κάτω των 25 ετών. Γυναίκες που εκτέθηκαν σε ακτινοβολία αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου. Η μαστογραφία με μαστογράφο χαμηλής δόσης ελαχιστοποιεί τους κινδύνους για καρκίνο του μαστού.
- **Φυσική δραστηριότητα**
Η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας αυξάνει τον κίνδυνο. Αντιθέτως η τακτική δραστηριότητα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μέχρι και 70% στις γυναίκες που ασκούνται πιο έντονα και 30-40% σε όσες ασκούνται κατά μέσο όρο 3 ώρες την εβδομάδα (McTiernan, 2003).
- **Αριστερόχειρες**
Σύμφωνα με μελέτες, οι αριστερόχειρες γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού.
- **Φυλή**
Οι λευκές γυναίκες έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού από ότι οι άλλες φυλές, αλλά οι έγχρωμες γυναίκες έχουν μεγαλύτερο ποσοστό θνησιμότητας.

1.10 ΠΡΟΛΗΨΗ

Παρά το μεγάλο ποσοστό εμφάνισης της νόσου στις γυναίκες, δυστυχώς δεν γνωρίζουμε αρκετά ώστε να κάνουμε ικανοποιητική πρόληψη. Πρόληψη σημαίνει "πριν". Όπως τόνισε και ο Ιπποκράτης "Κάλλιον το προλαμβάνειν παρά το θεραπεύειν". Πρόληψη είναι η προσπάθεια να λάβουμε κάποια μέτρα ώστε να αποφύγουμε τη δημιουργία καρκίνου. Η βασική προσπάθεια που γίνεται σήμερα είναι η ανίχνευση του καρκίνου σε όσο το δυνατόν πιο πρώιμο στάδιο ώστε να μπορεί να επιτευχθεί μέχρι και πλήρης ίαση.

1.10.1 ΠΡΩΤΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η πρωτογενής πρόληψη έχει ο στόχο τον εντοπισμό των παραγόντων που προκαλούν τον καρκίνο και την προστασία του πληθυσμού από την έκθεση τους σε αυτούς. Σε κάποιες περιπτώσεις η ολοκληρωτική αποφυγή τους είναι εύκολη, όπως π.χ. το κάπνισμα ενώ σε άλλες μπορεί να είναι περιορισμένη, όπως η έκθεση στην υπεριώδη ηλιακή ακτινοβολία. Κάποιοι από τους σημαντικότερους παράγοντες είναι:

- **Κάπνισμα**
Όλοι γνωρίζουν ότι το κάπνισμα βλάπτει σοβαρά στην υγεία, αλλά δεν γίνεται αντιληπτό σαν άμεσος κίνδυνος, καθώς οι καρκινικές βλάβες και οι θάνατοι εμφανίζονται μετά από 10-30 χρόνια. Ανησυχητικά σημάδια της πρόληψης στον τομέα του καπνού αποτελεί το γεγονός ότι παρά τις προσπάθειες που γίνονται, παρατηρείται αύξηση του καπνίσματος σε δυο μεγάλες πληθυσμιακές ομάδες: στις γυναίκες σε όλο τον κόσμο και στους κάτοικους των χωρών του Τρίτου Κόσμου (Moscow,2010).
- **Διατροφή και δίαιτα**
Η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο προβολής από καρκίνο όχι απλά του μαστού, αλλά του παχέος εντέρου ,των ωοθηκών και του τραχήλου. Η πρόληψη αφορά κάποιες συγκεκριμένες διατροφικές συνήθειες όπως:
 - η κατανάλωση τροφών πλούσιες σε φυτικές ίνες
 - η ελάττωση της υπερβολικής κατανάλωσης ζωικού λίπους
 - η κατανάλωση τροφών πλούσιες σε βιταμίνες Α και C
 - ορθή κατανάλωση οίνοπνεύματος
 - αποφυγή παχυσαρκίας
 - η μειωμένη κατανάλωση καπνιστών και παστών προϊόντων
- **Γενετικοί παράγοντες**

Σε περίπτωση που υπάρχουν ενδείξεις για γενετική προδιάθεση κάποιου ατόμου, καλό θα ήταν να ληφθούν τα παρακάτω μέτρα, ώστε να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος προσβολής από την νόσο:

- ελάττωση ή και αποφυγή αν είναι δυνατόν της επαφής με τους βλαπτικούς παράγοντες
- άμεση ιατρική εξέταση οποιουδήποτε πρώιμου σημαδιού που μπορεί να σχετίζεται με τη νόσο
- συχνά check up
- λήψη κατάλληλων οδηγιών από ιατρεία συμβουλευτικής γενετικής

Σε αυτή την κατηγορία ανήκει και η προληπτική ιατρική που αφορά δυο ομάδες γυναικών:

1. Υγιείς γυναίκες υψηλού κινδύνου. Σε αυτές συμπεριλαμβάνονται οι γυναίκες που έχουν:
 - Μετάλλαξη στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 ή άλλα γενετικά σύνδρομα που αυξάνουν τον κίνδυνο νόσησης
 - Οικογενειακό ιστορικό χωρίς την παρουσία γενετικής μετάλλαξης. Αφορά συγγενείς πρώτου βαθμού ηλικίας άνω των 50 που νόσησαν από τον καρκίνο του μαστού ή των ωοθηκών
 - Ιστολογικές αλλαγές ενδεικτικές υψηλού κινδύνου. Συμπεριλαμβάνεται η άτυπη υπερπλασία των πόρων (ADH) και το μη διηθητικό λοβιακό καρκίνωμα (LCIS). Ο συνδυασμός αυτών των παθήσεων με το οικογενειακό ιστορικό αυξάνει τον κίνδυνο.
 - Δυσχερής παρακολούθηση. Σε σπάνιες περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν πυκνό μαζικό αδένα και πολλαπλές προηγούμενες βιοψίες λόγω μαστογραφικών ευρημάτων
2. Ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του μαστού, πρόσφατη ή παλαιότερη. Ασθενείς που έχουν νοσήσει από καρκίνο του μαστού εγκυμονούν κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στον ίδιο ή στον άλλον μαστό.

Ένα πολύ γνωστό παράδειγμα γυναίκας που έχει προχωρήσει σε προληπτική μαστεκτομή είναι η ηθοποιός του Χόλυγουντ Αντζελίνα Τζολί, η οποία με την πράξη της αυτή έχει επηρεάσει πολλές γυναίκες. Η διάσημη ηθοποιός υποβλήθηκε προληπτικά σε έλεγχο για καρκίνο του μαστού με την ανίχνευση του ογκογονιδίου BRCA1 λόγω οικογενειακού ιστορικού, καθώς η μητέρα της πέθανε από αυτό το είδος καρκίνου σε ηλικία 56 ετών. Τα αποτελέσματα έδειξαν πως στην ηθοποιό υπάρχει 87% πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου, χωρίς να προσδιορίζουν το χρονικό διάστημα. Γι αυτό το λόγο, πήρε την απόφαση να υποβληθεί σε αμφοτερόπλευρη μαστεκτομή, μια πολύ βαρεία επέμβαση, και να αντικαταστήσει τους μαστούς της με

προθέματα σιλικόνης, μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου στο 5%.

- Επαγγελματική έκθεση

Το 5% των περιπτώσεων καρκινογένεσης οφείλονται σε ουσίες ή παράγοντες που συναντούνται στους επαγγελματικούς χώρους. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να ληφθούν τα απαραίτητα μέτρα προφύλαξης, όπως είναι οι στολές, τα γάντια, οι μάσκες κτλ. Οι πιο γνωστοί βλαπτικοί παράγοντες είναι η ιονίζουσα ακτινοβολία, ο αμιάντος, το βενζόλιο, το χλωριούχο βινύλιο, οι ενώσεις του αρσενικού, του ουρανίου, του νικελίου, του χρωμίου, οι αναθυμιάσεις από λάστιχο και χλωρίνη, αλλά και η σκόνη από βαμβάκι και κάρβουνο.

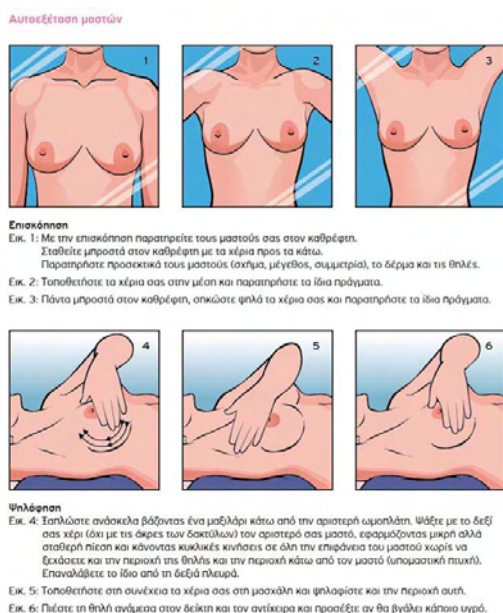
- Προληπτικές εξετάσεις

Όταν λέμε προληπτικές εξετάσεις εννοούμε την αυτοεξέταση του μαστού και την κλινική εξέταση. Και οι δυο εξετάσεις μπορούν να οδηγήσουν στην έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου και στην μεγαλύτερη πιθανότητα επιτυχούς θεραπείας.

- Αυτοεξέταση του μαστού

Το 90% των καρκίνων γίνονται αντιληπτοί από τις ίδιες τις γυναίκες, έστω και σε προχωρημένο στάδιο. Το ποσοστό αυτό καθιστά επιτακτική την ανάγκη να κατανοήσουν όλες οι γυναίκες ότι πρέπει να ψηλαφούν το μαστό τους 1 φορά τουλάχιστον το μήνα. Η αυτοεξέταση του μαστού συνιστάται σε όλες τις γυναίκες άνω των 20 ετών και πρέπει να γίνεται 8-12 μέρες μετά το τέλος της εμμήνου ρύσεως ή την πρώτη μέρα κάθε μήνα αν η γυναίκα βρίσκεται στην εμμηνόπαυση ή είναι έγκυος. Η αυτοεξέταση περιλαμβάνει

- την επισκόπηση, όπου η γυναίκα βρίσκεται γυμνή από τη μέση και πάνω, όρθια μπροστά στον καθρέφτη με τα χέρια στη μέση και ελέγχει για τυχόν ανωμαλίες στο στήθος και
- την ψηλάφηση, όπου η γυναίκα είναι ξαπλωμένη με το ένα χέρι σαν προσκέφαλο και το άλλο χέρι να ψηλαφά τον απέναντι μαστό, χωρίς να παραβλέπει και την ψηλάφηση των θήλων και των λεμφαδένων.



Εικόνα 1.8 Αυτοεξέταση του μαστού

1.10.2 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΠΡΟΛΗΨΗ

Η δευτερογενής πρόληψη αποσκοπεί στη διάγνωση της νόσου σε πρώιμο επίπεδο ώστε να επιτευχθεί η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση για να αποτρέψει την εκδήλωση της νόσου. Η διαφορά της με την πρωτογενή πρόληψη είναι στο ότι η δευτερογενής είναι μια ενδιάμεση παρεμβολή η οποία επηρεάζει την εξέλιξη της νόσου. Οι πιο συνηθισμένες εξετάσεις που εφαρμόζονται είναι η μαστογραφία για τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού και το τεστ Παπανικολάου για τον καρκίνο του τραχήλου. Ο μαζικός έλεγχος σε συνδυασμό με την κατάλληλη ενημέρωση και εκπαίδευση του πληθυσμού, μπορεί να μειώσει σημαντικά τα ποσοστά προσβολής από διάφορες μορφές καρκίνου (Rice, 2005).

Ο μήνας Οκτώβριος έχει καθιερωθεί παγκοσμίως ως ο μήνας πρόληψης και ενημέρωσης για τον καρκίνο του μαστού, με στόχο την ενημέρωση, την ευαισθητοποίηση και την υπενθύμιση των γυναικών για τη νόσο.



1.11 ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού χρησιμοποιούνται κυρίως 4 τεχνικές: η χειρουργική, η ακτινοθεραπεία, η χημειοθεραπεία και η ορμονοθεραπεία.

Η χειρουργική αποτελεί την πιο βασική θεραπεία στην πλειονότητα των καρκίνων του μαστού. Το στήθος τις περισσότερες φορές διατηρείται αν ο όγκος είναι μικρότερος από 3 εκατοστά, όπου έχουμε μια περίπτωση ογκεκτομής. Όταν ο όγκος ξεπερνάει τα 3 εκατοστά ή όταν υπάρχουν περισσότερες καρκινικές εστίες, τότε αποφασίζεται η μαστεκτομή, δηλαδή η αφαίρεση του στήθους. Σε κάποιες περιπτώσεις που ο όγκος είναι μεγαλύτερος από 3 εκατοστά, προτείνεται προεγχειρητική χημειοθεραπεία, η οποία επιτρέπει αρχικά τη μείωση του μεγέθους του όγκου και την εγχείρηση σε δεύτερο χρόνο, διατηρώντας το στήθος.(7)

Η ακτινοθεραπεία γίνεται όταν πραγματοποιείται συντηρητική χειρουργική θεραπεία ή μπορεί να πραγματοποιηθεί και σε περίπτωση μαστεκτομής. Επικεντρώνεται στο μαστό ή και στους μασχαλιαίους λεμφαδένες, κοντά στην κλείδα και το στήθος, μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής.(7)

Η χημειοθεραπεία είναι θεραπεία με κυτταροτοξικά φάρμακα, τα οποία καταστρέφουν τα κύτταρα με διάφορους μηχανισμούς που διαφέρουν από φάρμακο σε φάρμακο. Η χημειοθεραπεία δεν στοχεύει μόνο σε καρκινικά κύτταρα αλλά επηρεάζει και άλλα κύτταρα που διαιρούνται με ταχείς ρυθμούς όπως τα κύτταρα του αιμοποιητικού συστήματος ή του πεπτικού. Έχει σημαντικά οφέλη αλλά δυστυχώς μπορεί να είναι και μια επιβάρυνση για τον οργανισμό. Η ηλικία της ασθενούς και το οικογενειακό της ιστορικό είναι στοιχεία που επηρεάζουν την απόφαση του γιατρού για το αν η ασθενής θα ακολουθήσει τη χημειοθεραπεία ή όχι. Γενικά, συστήνεται σε όλες τις γυναίκες κάτω των 50 ετών, στις οποίες έχουν επηρεαστεί οι μασχαλιαίοι αδένες και υπάρχει μεγάλος κίνδυνος υποτροπής. Η μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ξεκινάει 3 έως και 4 εβδομάδες μετά την επέμβαση. (8,7)

Η ορμονοθεραπεία αποσκοπεί στην αποφυγή εμφάνισης μεταστάσεων και χορηγείται μετά την χειρουργική επέμβαση. Προτείνεται μόνο σε περιπτώσεις καρκινικών όγκων που η ανάπτυξη τους ευνοείται από τις ορμόνες και οι οποίοι διαθέτουν υποδοχείς για τα οιστρογόνα και την προγεστερόνη. Ανάλογα με το αν μια γυναίκα βρίσκεται ή όχι στην εμμηνόπαυση, οι τεχνικές ορμονοθεραπείας διαφέρουν. Πριν από την εμμηνόπαυση, πολύ πιθανόν να χρειαστεί η αφαίρεση των ωοθηκών χειρουργικά ή χορηγώντας φαρμακευτική αγωγή η οποία αναστέλλει τη δραστηριότητά τους. Μετά την εμμηνόπαυση χορηγούνται αναστολείς αρωματάσης. Και στις δυο περιπτώσεις, σε γυναίκες που έχουν ορμονοευαίσθητο καρκίνο, μπορεί να τους χορηγηθεί ταμοξιφένη για πέντε χρόνια. Η trastuzumab, είναι μια στοχευμένη θεραπεία που προορίζεται για τους επιθετικούς καρκίνους.

Σήμερα δοκιμάζεται η εφαρμογή της μετά το χειρουργείο, σε συνδυασμό με τη χημειοθεραπεία.(8)

1.12 ΕΜΠΟΡΙΚΑ ΔΙΑΘΕΣΙΜΕΣ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΡΟΓΝΩΣΗΣ/ΔΙΑΓΝΩΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ - ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΕΤΑΙΡΙΕΣ

Τα διαγνωστικά κέντρα, τόσο στην Ελλάδα όσο και στην Αμερική, μέσω γενετικών προγνωστικών τεστ προσφέρουν τη δυνατότητα έγκυρης διάγνωσης, πρόγνωσης και πρόληψης της εμφάνισης γενετικών και κληρονομικών ασθενειών και των επιπτώσεων τους. Παρακάτω βλέπουμε κάποιες εταιρίες της Ελλάδος και του εξωτερικού που ασχολούνται με τον καρκίνο του μαστού και ποια γονίδια εξετάζουν αντίστοιχα:

ΕΛΛΑΔΑ			ΑΜΕΡΙΚΗ	
Locus Medicus	Βιοδιάγνωση	GENEKOR	Pathway Genomics	City of Hope
BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1	BRCA1
BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2	BRCA2
CHEK2	CHEK2	CHEK2	CDH1	
TP53		HER2	TP53	
	PALB2	PALB2	PALB2	
		RAD51C	PTEN	RAD51

Γενικά παρατηρούμε ότι όλα τα διαγνωστικά κέντρα εξετάζουν τα γονίδια BRCA1 και BRCA2 και τις μεταλλάξεις τους, καθώς αυτά τα δυο γονίδια θεωρούνται κυρίως υπεύθυνα για τη νόσο. Τον τελευταίο καιρό οι επιστήμονες ανακάλυψαν ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση και με το γονίδιο PALB2 και πολλές διαγνωστικές εταιρίες έχουν εντάξει και την εξέταση αυτού του γονιδίου στο μοριακό έλεγχο.

1.13 GENETICS HOME REFERENCE

Η **Genetics Home Reference** (<http://ghr.nlm.nih.gov/about>) είναι μια ηλεκτρονική υπηρεσία της Εθνικής Βιβλιοθήκης της Ιατρικής των Ηνωμένων Πολιτειών και διατίθεται για την ενημέρωση των πολιτών σχετικά με τις γενετικές ασθένειες και τα γονίδια ή τα χρωμοσώματα που σχετίζονται με αυτές.

Οι αλλαγές στα παρακάτω γονίδια σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού:

- [ATM](#)
- [BARD1](#)
- [BRCA1](#)
- [BRCA2](#)
- [BRIP1](#)
- [CASP8](#)
- [CDH1](#)
- [CHEK2](#)
- [CTLA4](#)
- [CYP19A1](#)
- [FGFR2](#)
- [H19](#)
- [LSP1](#)
- [MAP3K1](#)
- [MRE11A](#)
- [NBN](#)
- [PALB2](#)
- [PTEN](#)
- [RAD51](#)
- [RAD51C](#)
- [STK11](#)
- [TERT](#)
- [TOX3](#)
- [TP53](#)
- [XRCC2](#)
- [XRCC3](#)

1.14 ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Σύμφωνα με στατιστικές μελέτες, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο διαδεδομένη μορφή καρκίνου μεταξύ των γυναικών, με περίπου 1.000.000 νέα κρούσματα παγκοσμίως το χρόνο. Αποτελεί τη νούμερο ένα αιτία θανάτου στις γυναίκες ηλικίας μεταξύ 45-60 ετών. Πιο συγκεκριμένα, προσβάλλει μια στις οχτώ γυναίκες στις Η.Π.Α και 1 στις εννέα στη Δυτική Ευρώπη. Στην Ελλάδα υπολογίζεται ότι προσβάλλει μια στις δεκαπέντε γυναίκες αλλά η θνησιμότητα αυτή αυξάνεται τα τελευταία χρόνια (1,2).

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Global Health Estimates, WHO 2013) εκτιμάται ότι πάνω από 508.000 γυναίκες πέθαναν το 2011 από τον καρκίνο του μαστού. Τα ποσοστά εμφάνισης της ασθένειας ποικίλλουν σε όλο τον κόσμο από 19,3 ανά 100.000 γυναίκες στην Ανατολική Αφρική και 89,7 στη Δυτική Ευρώπη. Τα χαμηλά ποσοστά επιβίωσης στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες οφείλονται στην έλλειψη προγραμμάτων έγκαιρης διάγνωσης και κατάλληλου εξοπλισμού για θεραπεία.

Δεν πρέπει να ξεχνάμε βέβαια πως ο καρκίνος του μαστού προσβάλλει και τους άντρες, σε μικρότερο βέβαια ποσοστό με πιθανότητα εμφάνισης μια στις 1000. Σύμφωνα με το American Cancer Society, εκτιμάται ότι περίπου 2350 νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στους άντρες θα διαγνωστούν το 2015.

2. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή ασθένεια που προσβάλλει τις γυναίκες παγκοσμίως. Σύμφωνα με τη Διεθνή Έκθεση για τις Καρκινικές Νόσους που παρουσιάστηκε στη Γενεύη της Ελβετίας τον Απρίλιο του 2003 από την IARC (International Agency for Research on Cancer), ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συχνή μορφή καρκίνου μεταξύ των γυναικών, με περίπου 1.000.000 νέα κρούσματα παγκοσμίως το χρόνο. Στις ΗΠΑ το 2004 οι νέες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού στις γυναίκες ήταν 217.000 περίπου. Στην Ελλάδα αναφέρονται 4.500 περίπου νέες περιπτώσεις το χρόνο, ενώ υπολογίζεται ότι **1 στις 8** γυναίκες παγκοσμίως θα παρουσιάσει καρκίνο μαστού σε κάποια φάση της ζωής της.

Σύμφωνα με αυτά τα στοιχεία κρίνεται αναγκαία η περαιτέρω έρευνα για τον καρκίνο του μαστού. Όλα τα δεδομένα που υπάρχουν σήμερα για το τι μπορεί να προκαλεί και να προδιαθέτει την εμφάνιση της νόσου δεν αρκούν ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος της ασθένειας. Η συλλογή περισσότερων στοιχείων σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου ατομικά ή συλλογικά ανά φυλή θα συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του προβλήματος και στον πιο αποτελεσματικό υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης της νόσου.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να γίνει μια γενετική επιδημιολογική μελέτη της ασθένειας, δηλαδή να διερευνήσουμε ποια γονίδια και ποιοι πολυμορφισμοί σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού, σε διάφορους πληθυσμούς, ώστε να εξάγουμε συμπεράσματα για τους γενετικούς παράγοντες που συνδέονται με την προδιάθεση της ασθένειας. Έτσι λοιπόν, χρησιμοποιήθηκαν πολλές μελέτες, υπήρχε μεγάλο πλήθος δεδομένων που προέκυψε από διάφορα είδη μελετών που δίνουν στατιστική βαρύτητα στα ευρήματά μας. Παράλληλα δίνεται η δυνατότητα με τη χρήση κατάλληλου μαθηματικού μοντέλου να υπολογίζεται με μια αξιόπιστη, ακριβή και εύχρηστη μέθοδο ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου.

Για τη διεξαγωγή του αποτελέσματος χρησιμοποιήσαμε την μέθοδο της συστηματικής ανασκόπησης, δηλαδή επιχειρήσαμε να συγκεντρώσουμε όλα τα εμπειρικά στοιχεία που να πληρούσαν προκαθορισμένα κριτήρια επιλεξιμότητας και χρησιμοποιήσαμε συστηματικές μεθόδους, έτσι ώστε να εξαχθούν συμπεράσματα για την γενετική προδιάθεση του καρκίνου του μαστού. Χρησιμοποιήθηκαν δεδομένα από μελέτες που προέρχονται από ευρυγονιδιωματικές μελέτες και μετα-αναλύσεις.

Έγινε χρήση ενός μαθηματικού μοντέλου για την πρόβλεψη του καρκίνου του μαστού. Με τη χρήση του μοντέλου αυτού μπορεί να υπολογιστεί με μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα η πιθανότητα προσβολής ενός ατόμου από τον καρκίνο του μαστού. Αν κάποιος γνωρίζει ότι έχει κάποια συγκεκριμένα γονίδια που

επηρεάζουν τη νόσο, μπορεί να καθορίσει τον τρόπο ζωής του και να τον προσαρμόσει ανάλογα λαμβάνοντας τα κατάλληλα μέτρα πρόληψης. Η γνώση της εμφάνισης πολυμορφισμών κινδύνου σε κάποια ή όλα τα γονίδια που επηρεάζουν τη νόσο, μπορεί πλέον να παρέχεται από πολύ μικρή ηλικία. Με αυτό τον τρόπο θα μπορέσει να ρυθμίσει τους αναστρέψιμους παράγοντες (διατροφή, περιβάλλον, φυσική άσκηση κλπ), με σκοπό να μειώσει την πιθανότητα ή και να αποτρέψει τελείως την εμφάνιση της νόσου.

Η ιδιαιτερότητα της μελέτης αυτής βασίζεται στο γεγονός ότι η μέθοδος αυτή μπορεί να αποτελέσει ένα χρήσιμο και αξιόπιστο εργαλείο τόσο για τις αναλύσεις όσο και για τις έρευνες στον τομέα της Ιατρικής Γενετικής.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 ΔΙΑΤΥΠΩΣΗ ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΣ

Αρχικά πραγματοποιήθηκε λεπτομερής αναζήτηση στην ηλεκτρονική βάση δεδομένων PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) για άρθρα σχετικά με τον καρκίνο του μαστού με το ερώτημα (query):

((cancer OR carcinoma OR tumor OR neoplasma) AND ("GWAS" OR "genome-wide association" OR "genome wide association" OR meta-analysis OR "collaborative analysis" OR "pooled analysis" OR "pooled analyses" OR "individual-level data" OR "individual-level" OR "individual patients data" OR "individual data" OR "individual patients data" OR "individual patient data")) AND (polymorphism OR mutant OR mutation OR variant OR allele OR gene)) AND (breast)

2.2 ΠΡΩΤΟ ΣΤΑΔΙΟ

Η επιλογή των άρθρων που χρησιμοποιήθηκαν βασίστηκε στα παρακάτω κριτήρια:

- Να μην είναι μελέτες πάνω σε ζώα αλλά να αναφέρονται σε άνθρωπο
- Να μην είναι φαρμακογονιδιωματικές μελέτες
- Να περιέχουν τουλάχιστον δυο μελέτες γενετικής συσχέτισης ασθενών μαρτύρων (case-control studies)
- Να περιέχουν δεδομένα από τα οποία μπορεί να υπολογιστεί ένα μέτρο σχετικού κινδύνου (OR,HR)
- Να είναι μελέτες στα αγγλικά και όχι σε άλλες γλώσσες

2.3 ΔΕΥΤΕΡΟ ΣΤΑΔΙΟ

Δημιουργήθηκε ένα αρχείο Excel στο οποίο καταχωρήθηκαν τα ακόλουθα στοιχεία, σε ξεχωριστά πεδία το καθένα, από τα άρθρα που είχαν επιλεγεί.

PMID: Το Pubmed ID της κάθε μελέτης.

AUTHOR (ΣΥΓΓΡΑΦΕΑΣ): Ο πρώτος συγγραφέας της μελέτης όπως αναγράφεται στην PubMed.

YEAR (ΕΤΟΣ): Το έτος δημοσίευσης της μελέτης.

GENE (ΓΟΝΙΔΙΟ): Το όνομα του υπό μελέτη γονιδίου.

CHROMOSOME (ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ): Ο αριθμός του χρωμοσώματος που βρίσκεται ο πολυμορφισμός.

CHROMOSOMAL LOCUS (ΘΕΣΗ ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΟΣ): Η θέση του πολυμορφισμού πάνω στο χρωμόσωμα.

DISEASE (ΑΣΘΕΝΕΙΑ): Ο τύπος της ασθένειας

SNP: Ο υπό μελέτη γονιδιακός πολυμορφισμός

A: Το κοινό αλληλόμορφο

B: Το «μεταλλαγμένο» αλληλόμορφο. Συνήθως είναι αυτό το οποίο θεωρούμε ότι προκαλεί την ασθένεια.

SNPDB: Ο ειδικός κωδικός για κάθε γονιδιακό πολυμορφισμό καταχωρημένος σύμφωνα με το <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>

RAF (RISK ALLELE FREQUENCY-ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΑΛΛΗΛΟΜΟΡΦΟΥ ΚΙΝΔΥΝΟΥ): Η συχνότητα λήφθηκε από τον ιστότοπο: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp> ανάλογα με τη φυλή.

RACE (ΦΥΛΗ): Οι διάφορες φυλές όπως αναφέρονταν στα άρθρα.

RACE_2 (ΦΥΛΗ_2): Εδώ έγινε ομαδοποίηση των φυλών ως εξής :

- Whites : καυκάσιοι π.χ. Ευρωπαίοι, ΗΠΑ (λευκοί), Καναδάς (λευκοί), Αυστραλοί (λευκοί), Νοτιοαμερικανοί αν λέει ότι είναι λευκοί (π.χ. White Brazilian) κλπ.
- Blacks : έγχρωμοι π.χ. φυλές από Αφρική, Αφροαμερικάνοι (African-American)
- Asians : φυλές από άπω ανατολή κυρίως π.χ. Ιάπωνες, Κινέζοι, Κορεάτες κλπ.
- Middle East : Πληθυσμούς από χώρες όπως το Πακιστάν, Ιράν, Τουρκία, Αίγυπτος κλπ.
- Amerindians: οι Ινδιάνοι (Native-Americans, Aborigines) κλπ.
- Latin Americans : οι Λατινοαμερικάνοι π.χ. Μεξικό κλπ.

- **Mixed (Overall)** : μεικτός πληθυσμός, ο οποίος αποτελείται από φυλές που έχουμε καταχωρήσει και έχουμε περάσει δεδομένα για αυτές.

POPULATION CHARACTERISTIC (ΧΑΡΑΚΗΡΙΣΤΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ): Συμπληρώθηκε μόνο αν σε μελέτες οι οποίες είχαν υπό-ομάδες. Εδώ ως υπο-ομάδες επιλέχτηκε ο βαθμός του καρκίνου(Grade 1, Grade 2, Grade 3) και το στάδιο της εμμηνόπαυσης(premenopausal,postmenopausal).

DATA (ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ): Συμπληρώθηκε με yes, εάν οι μελέτες έδιναν τον αριθμό των συμμετεχόντων ανά γονότυπο ή αλληλόμορφων και με no στην αντίθετη περίπτωση.

STUDIES (ΜΕΛΕΤΕΣ): Ο αριθμό των επιμέρους μελετών που συνοψίζονταν σε κάθε μετα-ανάλυση.

CASES (ΑΣΘΕΝΕΙΣ): Ο συνολικός αριθμός ασθενών που συμμετείχαν σε κάθε μετα-ανάλυση.

CONTROLS (ΜΑΡΤΥΡΕΣ): Ο συνολικός αριθμός μαρτύρων που συμμετείχαν σε κάθε μετα-ανάλυση.

INDIVIDUALS (ΑΤΟΜΑ): Ο συνολικός αριθμός ατόμων που συμμετείχαν σε κάθε μετα-ανάλυση, δηλαδή το άθροισμα των cases και controls. Υλοποιήθηκε με την συνάρτηση SUM του excel.

ES (ΜΕΓΕΘΟΣ ΤΗΣ ΕΠΙΔΡΑΣΗΣ): Το effect size είναι ένα μέτρο έντασης της σχέσης μεταξύ δύο μεταβλητών. Όπου υπήρχαν δίτιμα χαρακτηριστικά όπως οι ασθένειες, τότε συμπληρώθηκε το odds ratio, ενώ αν υπήρχαν συνεχή χαρακτηριστικά συμπληρώθηκε η μέση διαφορά ή η τυποποιημένη μέση διαφορά.

UNITS (ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΤΡΗΣΗΣ): Συμπληρώθηκε στην περίπτωση που υπήρχαν συνεχή χαρακτηριστικά.

TYPE (ΤΥΠΟΣ): Ανάλογα με το είδος της μελέτης τα άρθρα κατηγοριοποιήθηκαν στις εξής πέντε κατηγορίες :

1.Meta-analysis-GAS (Genetic Association Studies)

Η μετα-ανάλυση είναι μια ποσοτική προσέγγιση για τη συστηματική αξιολόγηση των αποτελεσμάτων προηγούμενων ερευνών, με στόχο τη δημιουργία ενός συνολικού συμπεράσματος. Συμβάλλει στην αποτελεσματική αντιμετώπιση των προβλημάτων που εμφανίζονται λόγω έλλειψης επαναληψιμότητας μεταξύ των ατομικών μελετών καθώς

αυξάνεται η στατιστική τους ισχύς και παράλληλα βελτιστοποιεί την ικανότητα ανίχνευσης της συσχέτισης ή μη μιας γενετικής παραλλαγής με μια ασθένεια. Έχουμε 3 είδη μετα-αναλύσεων: την κλασσική ανασκόπηση με ποιοτική αξιολόγηση, τη μετα-ανάλυση αποτελεσμάτων δημοσιευμένων εργασιών και τη μετα-ανάλυση με χρήση των αρχικών δεδομένων, που περιλαμβάνει και νέα συνθετική ανάλυση του συνόλου των δεδομένων(pooled analysis).

2. Pooled analysis using Individual Patient Data (IPD-GAS)

Σε αυτή την ανάλυση συγκεντρώνονται τα αποτελέσματα των επιμέρους μελετών που περιλαμβάνονται στην ανάλυση, χωρίς να λαμβάνεται υπ όψιν το μέγεθος του δείγματος και η ισχύς της κάθε επιμέρους μελέτης. Έχει αρκετά κοινά στοιχεία με τη μετα-ανάλυση αλλά δεν θεωρούνται ίδιες μελέτες. Η διαφορά με την μετα-ανάλυση είναι ότι στη συγκεντρωτική μελέτη διεξάγεται ένας από κοινού σχεδιασμός για τη συλλογή και την ανάλυση των δεδομένων των επιμέρους μελετών ώστε να αποφευχθούν μεγάλες διαφορές ανάμεσα τους.

3. Genome-Wide Association Studies (GWAS)

Πρόκειται για τη μελέτη πολλών κοινών γενετικών παραλλαγών σε διάφορους πληθυσμούς, για την εξακρίβωση συσχέτισης με κάποιο χαρακτηριστικό. Τα GWAS συνήθως επικεντρώνονται στους μονο-νουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς(SNPs) και σε χαρακτηριστικά σοβαρών ασθενειών. Στις μελέτες αυτές σαρώνεται ολόκληρο το γονιδίωμα και ελέγχονται χιλιάδες πολυμορφισμοί. Τα αποτελέσματα προέρχονται από τη σύγκριση του DNA δυο ομάδων: ανθρώπων που νοσούν(ασθενείς) και ανθρώπων που είναι υγιείς(μάρτυρες).

4. Replication-GWAS (combined analysis)

Είναι μελέτες κατά τις οποίες γίνεται επανάληψη μιας άλλης ερευνητικής μελέτης ώστε να προσδιοριστεί αν το αρχικό αποτέλεσμα μπορεί να γενικευτεί ή να εφαρμοστεί σε διαφορετικούς συμμετέχοντες και καταστάσεις.

METHOD REPORTED (ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΘΗΚΕ): Η στατιστική μέθοδος/μοντέλο ανάλυσης που ανέφεραν οι μελέτες. Υπήρξαν 2 μοντέλα:

- **ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ (FIXED EFFECT MODEL):** Υπάρχει ομοιογένεια των επιδράσεων που μπορούν να συνδυαστούν, ένα μοναδικό

κοινό μέγεθος επίδρασης για όλες τις μελέτες και η παρατηρούμενη μεταβλητότητα μεταξύ των μελετών αποδίδεται στην τύχη.

- ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ (RANDOM EFFECT MODEL): Οι μελέτες αποτελούν τυχαίο δείγμα του συνολικού πληθυσμού. Δεν υποθέτει ομοιογένεια των επιδράσεων στις μελέτες και συνδυάζει τα διαφορετικά μεγέθη των επιδράσεων των μελετών

METHOD USED (ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΗΚΕ): Ποιο από τα δυο στατιστικά μοντέλα επιλέχθηκε να καταχωρηθεί. Στις περιπτώσεις όπου αναφερόντουσαν και τα δυο μοντέλα, επιλέχθηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων ένα το P-value της ετερογένειας ήταν μη στατιστικά σημαντικό.

Έπειτα ανάλογα με το μοντέλο κληρονομικότητας(επικρατές, υπολειπόμενο και συνεπικρατές) συμπληρώθηκαν τα παρακάτω δεδομένα.

OR (ODDS RATIO - ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ):

OR_DOM, OR για το επικρατές μοντέλο

OR_REC, OR για το υπολειπόμενο μοντέλο

OR_ALLELE, OR για το συνεπικρατές μοντέλο

LOW (ΚΑΤΩ): Το κάτω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας.

UP (ΑΝΩ): Το άνω όριο του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας.

OR_2: Όταν το OR ήταν μικρότερο της μονάδας, τότε αυτό αντιστράφηκε και αντικαταστάθηκε με την ποσότητα 1/OR.

SE (STANDARD ERROR): Η τυπική απόκλιση της δειγματικής κατανομής ονομάζεται τυπικό σφάλμα και υπολογίστηκε με την σχέση $SE = (LN(up) - LN(low)) / 2 * 1,96$. Στην σχέση αυτή το 1.96 είναι το άνω ποσοστιαίο σημείο της κανονικής κατανομής για $\alpha = 0.05$.

LOW_2: Όταν το OR ήταν μικρότερο της μονάδας, τότε υπολογίστηκε το κάτω όριο εμπιστοσύνης με την σχέση $LOW2 = (exp(LN(1/OR)) - 1,96SE)$.

UP_2: Όταν το OR ήταν μικρότερο της μονάδας, τότε υπολογίστηκε το άνω όριο εμπιστοσύνης με τον τύπο $UP2 = (\exp(\ln(1/OR)) + 1,96SE)$.

Z: Συμβολίζει την μεταβλητή που ακολουθεί τυποποιημένη κανονική (standard normal distribution) και ο ορισμός της είναι: $Z = (X - \mu) / \sigma$, όπου το **X** είναι η μεταβλητή που ακολουθεί κανονική κατανομή, **μ** ο μέσος όρος και **σ** η τυπική απόκλιση. Υπολογίστηκε με τον τύπο $Z = ((\ln(OR_2)) / SE)$.

I2: Είναι το μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας (I2_DOM, I2_REC, I2_ALLELE). Περιγράφει το ποσοστό της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών σε σχέση με τη συνολική μεταβλητότητα (τ^2) μεταξύ των εκτιμήσεων των αποτελεσμάτων. Όταν το I2 είναι μικρότερο από 25% υπάρχει πολύ μικρή ή καθόλου ετερογένεια. Αντιθέτως I2 μεγαλύτερο του 50% δηλώνει μεγάλη ετερογένεια.

Q: Το Q του Cochrane είναι το μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας (Q_DOM, Q_REC, Q_ALLELE). Πρόκειται για το άθροισμα των τετραγώνων των διαφορών μεταξύ της εκτίμησής του αποτελέσματος κάθε μελέτης και της συνολικής εκτίμηση του αποτελέσματος, σταθμισμένη για τις πληροφορίες που παρέχονται από την συγκεκριμένη μελέτη. Χρησιμοποιεί στον έλεγχο της ύπαρξης της ετερογένειας αλλά όχι στον υπολογισμό της έκτασης της.

BIAS: Καταγράφηκε με YES ή NO, εάν υπήρχε συστηματικό σφάλμα δημοσίευσης (BIAS_DOM, BIAS_REC, BIAS_ALLELE).

CUM: Καταγράφηκε εάν διεξήχθη αθροιστική μετα-ανάλυση (CUM_DOM, CUM_REC, CUM_ALLELE).

MODEL (MONTELO): Καταχωρήθηκε το μοντέλο κληρονομικότητας, το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό, δηλαδή το μοντέλο εκείνο που είχε το μεγαλύτερο Z-score ή το μικρότερο P-value (Dominant, Recessive, Co-dominant).

INTERACTION_TYPE (ΤΥΠΟΣ ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗΣ): Συμπληρώθηκε με YES εάν υπήρχε κάποια ένδειξη για αλληλεπίδραση είτε με άλλο γονίδιο είτε με το περιβάλλον (Gene-gene interaction, gene-environment interaction).

INTERACTION (ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ): Καταγράφηκε το είδος της αλληλεπίδρασης, εφόσον αυτή ήταν στατιστικά σημαντική.

Στατιστικά σημαντικά θεωρήθηκαν τα αποτελέσματα που το P-value της ετερογένειας ήταν μικρότερο του 0,05 ($P_{het} < 0,05$) και το διάστημα εμπιστοσύνης του OR δεν περιείχε τη μονάδα.

2.4 ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

2.4.1 ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ (ODDS RATIO)

Ορίζεται ως ο λόγος των odds και αντιπροσωπεύει ένα γεγονός (ασθένεια) να συμβεί δεδομένης μιας συγκεκριμένης συνθήκης προς το γεγονός αυτό να συμβεί με την απουσία της συνθήκης.

Ως Odd ορίζεται ο λόγος της πιθανότητας να συμβεί ένα γεγονός ως προς την πιθανότητα να μην συμβεί.

Το odd ratio είναι κατάλληλο για διακριτές μεταβλητές ('yes' ή 'no') και χρησιμοποιείται σε μελέτες ασθενών μαρτύρων(case control studies). Υπολογίζεται ως εξής:

	ΑΣΘΕΝΕΙΣ(CASES)	MARTYPEΣ(CONTROLS)
ΕΚΤΕΘΙΜΕΝΟΙ(EXPOSED)	A	B
ΜΗ ΕΚΤΕΘΙΜΕΝΟΙ (NOT EXPOSED)	C	D

A= αριθμός εκτεθειμένων ασθενών

B= αριθμός εκτεθειμένων υγιών

C= αριθμός μη εκτεθειμένων ασθενών

D=αριθμός μη εκτεθειμένων υγιών

Ο τύπος είναι : $OR = \frac{A/C}{B/D} = \frac{A*D}{B*C}$

- OR=1, οι πιθανότητες η έκθεση να επηρεάζει τη νόσο είναι ίσες με τις πιθανότητες να μην την επηρεάζει άρα οι ίδιες πιθανότητες να νοσήσουν και οι ασθενείς και οι μάρτυρες
- OR>1, οι πιθανότητες των ατόμων που έχουν εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα είναι περισσότερες να αποκτήσουν την ασθένεια σε σχέση με τα άτομα που δεν έχουν εκτεθεί
- OR<1, οι πιθανότητες των ατόμων που δεν έχουν εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα είναι περισσότερες να αποκτήσουν την ασθένεια σε σχέση με τα άτομα που έχουν εκτεθεί

Το διάστημα εμπιστοσύνης 95% (CI) χρησιμοποιείται για να εκτιμηθεί η ακρίβεια του σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων. Προτιμάται ένα μικρό διάστημα εμπιστοσύνης καθώς μπορεί να προσφέρει μεγαλύτερη ακρίβεια του Odds ratio, σε αντίθεση με ένα μεγάλο διάστημα εμπιστοσύνης.

2.4.2 ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ (RELATIVE RISK,RR)

Ορίζεται ως η πιθανότητα ενός ατόμου να παρουσιάσει τη νόσο ενώ έχει εκτεθεί σε κάποιο παράγοντα, σε σχέση με την πιθανότητα ένα άτομο να παρουσιάσει τη νόσο ενώ δεν έχει εκτεθεί στον παράγοντα. Συγκρίνει δηλαδή τη συχνότητα ενός γεγονότος ανάμεσα σε δυο ομάδες, των ασθενών και των μαρτύρων.

ΚΙΝΔΥΝΟΣ (Risk)	ΑΣΘΕΝΕΙΑ (Disease Status)	
	ΠΑΡΟΥΣΙΑ (Present)	ΑΠΟΥΣΙΑ (Absent)
ΕΚΤΕΘΙΜΕΝΟΙ (EXPOSED)	A	B
ΜΗ ΕΚΤΕΘΙΜΕΝΟΙ (NOT EXPOSED)	C	D

Ο τύπος είναι: $RR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$

- $RR=1$, δεν υπάρχει κίνδυνος του γεγονότος
- $RR>1$, αυξημένος κίνδυνος
- $RR<1$, μειωμένος κίνδυνος

Στην ουσία εκφράζει το πόσες φορές έχει κάποιος την πιθανότητα να εμφανίσει τη νόσο αν έχει όλα τα γονίδια σε σύγκριση με κάποιον που δεν τα έχει. Η διαφορά του με το Odds ratio είναι ότι το OR υπολογίζει και την πιθανότητα να μην εμφανίσει κάποιος τη νόσο. Το OR δε δίνει απευθείας ερμηνεία αλλά αποτελεί μια καλή προσέγγιση του Relative Risk σε περιπτώσεις που η συχνότητα κινδύνου είναι χαμηλή. Ο τύπος μετατροπής του OR σε RR είναι:

$$\frac{odds\ ratio}{(1-risk_0)+(risk_0*odds\ ratio)}$$

Όπου, risk₀ είναι ο επιπολασμός στους μάρτυρες για κάθε ασθένεια

2.5 BIOCOMPENDIUM

Για την καλύτερη διερεύνηση των γονιδίων που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού χρησιμοποιήθηκε το εργαλείο Biocompendium. Το BioCompendium είναι μια δημοσίως προσβάσιμη υψηλής απόδοσης πλατφόρμα ανάλυσης πειραματικών δεδομένων. Συμβάλλει στην ιεράρχηση των στόχων από μελέτες γονιδιακής έκφρασης. Ο χρήστης μπορεί να εισάγει μία ή περισσότερες λίστες γονιδίων και το BioCompendium συγκρίνει, αναλύει και εμπλουτίζει τη δοσμένη γονιδιακή λίστα απέναντι σε κάποιο υπόβαθρο

και παρουσιάζει τα αποτελέσματα της σύγκρισης με έγχρωμα διαγράμματα. Η πλατφόρμα αυτή παρέχει γνώση από βιολογικές βάσεις δεδομένων, ομαδοποιεί τις πρωτεΐνες, παρέχει πληροφορίες σχετικά με αλληλεπιδράσεις φαρμάκων, μεταβολιτών, συνδετικών μορίων, άλλων χημικών και πρωτεϊνών κ.α .

2.6 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟ ΠΑΚΕΤΟ STATA

Το STATA είναι ένα στατιστικό πακέτο προγραμματισμού πολλαπλών χρήσεων, κατάλληλο για την διερεύνηση, σύνοψη και ανάλυση συνόλων δεδομένων (datasets). Τα δεδομένα μπορούν να είναι μια συλλογή από πολλές πληροφορίες, που ονομάζονται μεταβλητές. Κάθε μεταβλητή μπορεί να έχει μια ή και παραπάνω τιμές. Έχει τρία βασικά πλεονεκτήματα :

- i. Τον χειρισμό των δεδομένων (data manipulation)
- ii. Τις στατιστικές μεθόδους (statistics)
- iii. Τα γραφήματα (graphics)

2.6.1.ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΥ ΠΑΚΕΤΟΥ STATA

1. Ανοίγουμε το Stata και από την γραμμή εργαλείων επιλέγουμε το Data και από εκεί την επιλογή Data Editor
2. Κάνουμε αντιγραφή και επικόλληση (copy-paste) των δεδομένων μας (dataset), δηλαδή του αρχείου excel με τις καταχωρήσεις μας στον **Data editor**.
3. Αυτόματα στο παράθυρο στα δεξιά που ονομάζεται **Variables** δημιουργείται μια λίστα με τις μεταβλητές μας (εδώ pmid, author κλπ)
4. Στο παράθυρο εντολών (**Command window**) εισάγουμε τις εντολές, με σκοπό την ανάλυση των δεδομένων και την εξαγωγή αποτελεσμάτων. Τα αποτελέσματα εμφανίζονται στην αρχική οθόνη, η οποία ονομάζεται **Results** και η εντολή που εισάγουμε κάθε φορά στο παράθυρο εντολών, προστίθεται σε ένα παράθυρο στα αριστερά, που ονομάζεται **Review**

2.6.2 ΚΩΔΙΚΑΣ STATA

ΣΤΟ ΠΑΡΑΘΥΡΟ ΕΝΤΟΛΩΝ (COMMAND WINDOW):

tab author-> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τους συγγραφείς

tab type -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το είδος της ανάλυσης

tab race2 -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τις πληθυσμιακές ομάδες

tab method reported -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τη μέθοδο που αναφέρεται

tab method used -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τη μέθοδο που χρησιμοποιήθηκε

tab model -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το μοντέλο κληρονομικότητας

tab chromosome-> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τα χρωμοσώματα

tab gene -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τα γονίδια

tab snpdb -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση των πολυμορφισμών

tab bias_dom -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το σφάλμα δημοσίευσης στο επικρατές μοντέλο

tab bias_rec -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το σφάλμα δημοσίευσης στο υπολειπόμενο μοντέλο

tab bias_allele -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση το σφάλμα δημοσίευσης στο συνεπικρατές μοντέλο

tab cum_dom -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης στο επικρατές μοντέλο

tab cum_rec -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης στο υπολειπόμενο μοντέλο

tab cum_allele -> ταξινόμηση των εγγραφών με βάση τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης στο συνεπικρατές μοντέλο

tab gene interaction -> πίνακας συνάφειας των γονιδίων σε σχέση με την αλληλεπίδραση που μελετήθηκαν

tab interaction race2 -> πίνακας συνάφειας των αλληλεπιδράσεων σε σχέση με τις αλληλεπιδράσεις

bysort race_2 : tab gene -> πίνακας συχνότητας εμφάνισης των γονιδίων ανά φυλή

2.6.2.1 ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΧΝΟΤΗΤΩΝ (FREQUENCY TABLE)

Απεικονίζουν τα εξής:

- “Freq” : Η συχνότητα (Frequency) αναφέρεται στον αριθμό των φορών που επαναλαμβάνεται οι τιμές που λαμβάνει μια μεταβλητή. Χρησιμοποιούνται για να αναλυθούν κατηγορικές μεταβλητές.
- “Percent” : Μας δίνει την σχετική συχνότητα των κατηγοριών κάθε μεταβλητής .
- “Cum” : Είναι η αθροιστική συχνότητα των κατηγοριών κάθε μεταβλητής

2.6.2.2 ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΑΦΕΙΑΣ (CONTIGENCY TABLE)

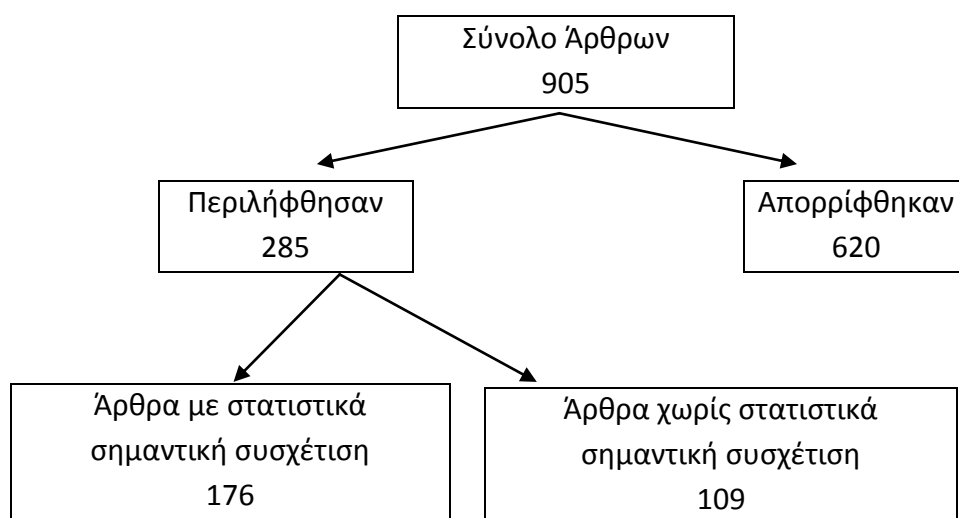
Ονομάζεται ο πίνακας συχνοτήτων, που προκύπτει από την ταυτόχρονη ταξινόμηση ατόμων ή περιπτώσεων ή στοιχείων σύμφωνα με τις τιμές δύο ή περισσότερων μεταβλητών. Τα δεδομένα εμφανίζονται σε μορφή συχνοτήτων και χρησιμεύει στην ανάλυση της σχέσης μεταξύ δύο ή περισσότερων κατηγορικών μεταβλητών. Ο πίνακας συνάφειας δημιουργείται με τη εντολή **tab μεταβλητή1 μεταβλητή2**

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΑΝΑΖΗΤΗΣΗΣ

Από την αναζήτηση στην Pubmed με το συγκεκριμένο ερώτημα προέκυψαν 905 άρθρα συνολικά. Από αυτά απορρίφθηκαν τα 621 γιατί ήταν μελέτες που πληρούσαν τα κριτήρια που ήταν αναγκαία, και από τα 284 που επιλέχθηκαν, μόνο τα 175 είχαν στοιχεία με στατιστικά σημαντική συσχέτιση.



Εικόνα 3.1 Στρατηγική αξιολόγησης των άρθρων που ανακτήθηκαν από τη βάση δεδομένων PubMed

3.2 ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΗ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ

3.2.1. ΕΙΔΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Τα άρθρα και οι μελέτες ταξινομήθηκαν με βάση το είδος της ανάλυσης. Ένα άρθρο μπορεί να αντιστοιχεί σε μία ή και παραπάνω μελέτες. Οι περισσότερες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν GWAS:

Πίνακας 3.1 Ταξινόμηση εγγραφών/αρθρων ανάλογα με το είδος της ανάλυσης

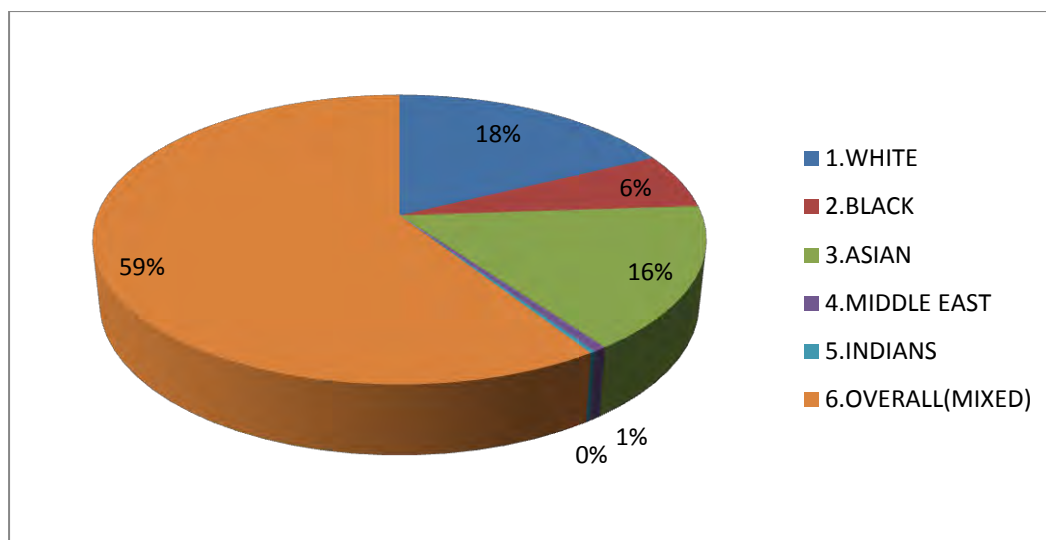
TYPE	Εγγραφές	Άρθρα
1.meta-analysis	338	121
2.pooled-analysis	6	2
3.GWAS	451	48
4.GWAS-replication	37	9

3.2.2. ΦΥΛΕΣ

Οι 832 εγγραφές ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον πληθυσμό που εξετάζαν. Η κατηγοριοποίηση των πληθυσμών έγινε όπως αναφέρθηκε προηγουμένως

Πίνακας 3.2 Ταξινόμηση των εγγραφών/αρθρών ανάλογα με τη φυλή

ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ	Εγγραφές	Άρθρα
1.WHITE	148	47
2.BLACK	51	21
3.ASIAN	134	52
4.MIDDLE EAST	5	1
5.INDIANS	2	2
6.OVERALL (MIXED)	492	52
Σύνολο	832	175



Εικόνα 3.2 Ποσοστιαία κατανομή των φυλών

Πίνακας 3.3 Παρουσίαση των εγγραφών ανάλογα με τις φυλές και τα γονίδια που είναι στατιστικά σημαντικά

Gene	White	Black	Asian	Middle East	Indians	Overall (Mixed)
ABCB1	1					2
ACADSB			1			
ACE		2				
ADAMTSL3						1
AGO2						2
AGT	1					
AGTR1	1					
ALS2CR12						1
ANKLE1		2				3
APOE	1					
AR						1
ARHGAP10						1
ASH2L						3
ATE1						1
ATM	1	1			1	4
ATP8B1						1
AURKA	1		1			1
BABAM1		1				4
BARD1						1
BLM	1					
C10orf88			1			
C16orf61						1
CAMK1D						1
CASC16	6	3	4			26
CASC21	6	1	3	1		19
CASP8	6		2			6
CCDC170	8	2	12			10
CCDC85A						1
CCND1	1		1			3
CDK2NA/B						1
CDKN1A	1					
CDKN1B			1			
CDKN2B-AS1						2
CHEK2	2					1
CHR11						1
CMIP						1
COMT	1					
COX11						6

CTLA4			1			2
CXCL12	1		1			2
CXCL8		1	1			1
CYP19			1			
CYP1A1			1			1
CYP1B1						1
CYP24A1			3			
DDX20						1
DICER1						1
DPP8						1
DSEL						1
DYRK2						1
ECHDC1	2					
EDNRA						1
EMBP1						11
ERBB2		1	1			2
ERCC2		2	2			3
ERCC4	1	1				1
ESR1	4		8			4
ESR2						1
FAS						1
FBXL7						1
FCGR1B						2
FGFR2	18	9	19	2		43
FSTL4						1
FUSSEL18						1
GLTP						1
GMEB2						1
GNB3						1
GST	1		1			5
GSTM1			1			2
GSTP1			3			
GSTT1	1		1			1
H19						2
HCN1						3
HEL308						1
HIF1A						1
HMG2P7						1
HRAS	1		1			1
HSCB						1

HSD17B1	1					
ICAM5						2
IFNG						1
IGF1						2
IGFBP3						3
IL10						1
IL1A						1
IL1B						1
INHBA						2
ITGA1						1
ITGB1						1
KIRREL3						1
LEPR		2	2			4
LMX1B						1
LOC100505718	1					
LOC101928278						2
LOC101929475						1
LOC102723839			1			4
LOC102724346		1	0			
LOC105376214		2	0			3
LOC105378058	13	6	26			13
LOC134997						1
LOC339778						1
LOC729902						1
LRTOMT	1					
LSP1	6	2	2			15
LTA			1			
MAP3K1	7	1	2	1		19
MAST2						1
MBD2						2
MDM2			1			1
MIR196A2						5
MIR499A						3
MMP-2						1
MMP1	1					
MMP3	1					
MRPS30		1	1			10
MSH3						1
MTHFR	2		3			7
MTR	1					

MnSOD						1
NCOA3						1
NECAB2						1
NLRP11						1
NOS3						2
NQO1	2					
NR						1
NR2F6						1
NUMA1	1					
OGG1	1					
PAX5						1
PCBD1						1
PGR	1					1
PHB6	1					
PHF15						1
PIWIL1						1
PON1						3
POR						1
PSORS1C1						
PTGS2						2
PTHLH						2
PXMP3						2
RAD51	2					2
RAD51B						17
RBFOX1	1					
RNF146	4		1			3
ROPN1L						2
RPAP1						1
SLC25A12						1
SLC4A7	6	3				8
SMAD6						2
SNRPB						1
SOD2						1
STXBP4	3					4
SULT1A1		3				3
TAB2						1
TERT		1				3
TG			1			2
TGFB1	2					2
TGFBR1						2

TMEM1508						1
TNF	4	1				2
TNNT3						2
TNP1	6	1				11
TOX3			2	1		17
TP53	3				1	2
TRIM45						1
TYMS	1					1
VDR	1					2
VEGFA						1
VGLL3						2
WRN						1
XPC						1
XPB		1				1
XRCC1	1	1	5			4
XRCC3	1		3			8
XRCC6						1
XRN2						1
ZMIZ1		3	1			2
ZNF365			1			6
ZNF483						2
ZNF577						3
intergenic	6	2	3			19

3.2.3 ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ (Population Characteristic)

Από τις 832 εγγραφές μόνο οι 69 περιλάμβαναν επιπλέον χαρακτηριστικά.
Συγκεκριμένα:

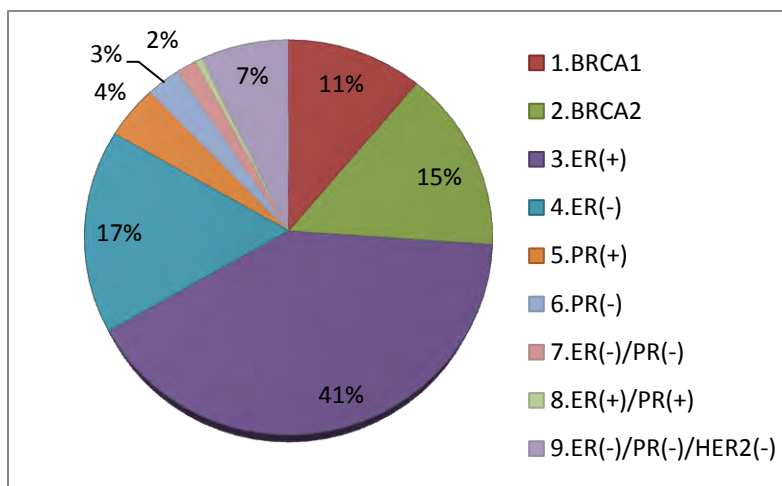
Πίνακας 3.4 Ταξινόμηση εγγραφών με βάση το αν έδιναν επιπλέον χαρακτηριστικά για τους πληθυσμούς

POPULATION CHARACTERISTIC	Εγγραφές	Μελέτες
1.GRADE1	17	31
2.GRADE2	17	31
3.GRADE3	16	31
4.PREMENOPAUSAL	10	63
5.POSTMENOPAUSAL	9	98

3.2.4 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ (Interactions)

Από τις 832 εγγραφές οι 657 δεν εξέταζαν καμία αλληλεπίδραση. Οι υπόλοιπες 175 εγγραφές είχαν να κάνουν με αλληλεπιδράσεις με άλλα γονίδια ή με υποδοχείς και πιο συγκεκριμένα:

1.BRCA1	20
2.BRCA2	27
3.ER(+)	73
4.ER(-)	30
5.PR(+)	8
6.PR(-)	5
7.ER(-)/PR(-)	3
8.ER(+)/PR(+)	1
9.ER(-)/PR(-)/HER2(-)	13

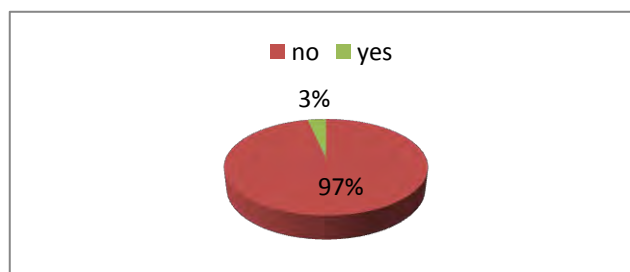


Εικόνα 3.3 Ποσοστιαία κατανομή των γονιδιακών αλληλεπιδράσεων που μελετήθηκαν.

3.2.5 ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΤΩΝ ΜΕΤΑ-ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ (DATA)

Λέγοντας δεδομένα εννοούμε αν σε ένα άρθρο οι συγγραφείς έδιναν τα δεδομένα για γονότυπους και αλληλόμορφα των επιμέρους μελετών . Μόνο 29 εγγραφές έδιναν περαιτέρω πληροφορίες για τον αριθμό των συμμετεχόντων ανά γονότυπο ή αλληλόμορφων.

ΔΕΔΟΜΕΝΑ(DATA)	ΕΓΓΡΑΦΕΣ
Yes	29
No	803

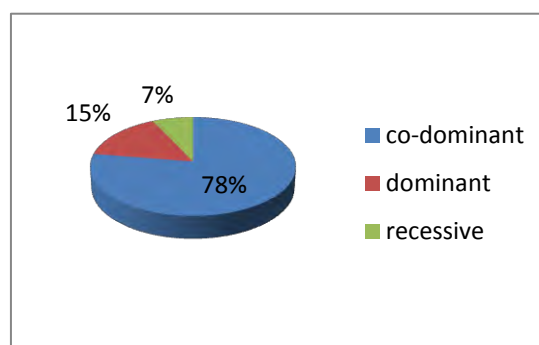


Εικόνα 3. 4 Ποσοστιαία κατανομή των εγγραφών ανάλογα με το αν δίνονταν πληροφορίες για τον αριθμό των συμμετεχόντων ανά γονότυπο ή αλληλόμορφων

3.2.6 ΜΟΝΤΕΛΟ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑΣ

Οι περισσότερες μελέτες που εξετάστηκαν αφορούσαν το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας, ενώ το υπολειπόμενο μοντέλο αναφέρθηκε λίγες φορές στα στατιστικά σημαντικά γονίδια.

ΜΟΝΤΕΛΟ	ΕΓΓΡΑΦΕΣ
ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ (co-dominant)	642
ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ (dominant)	128
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ (recessive)	58



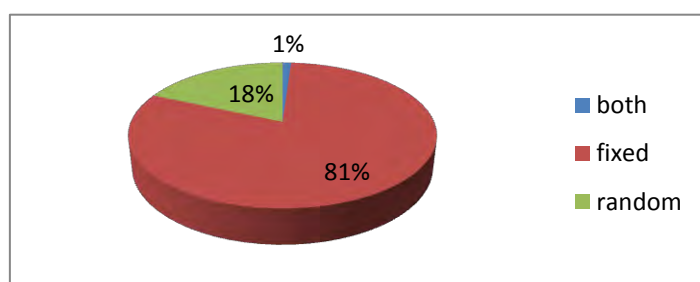
Εικόνα 3.5 Ποσοστιαία κατανομή των εγγραφών ανάλογα με το μοντέλο κληρονομικότητας που αναφέρθηκε

3.2.7 ΜΕΘΟΔΟΣ ΑΝΑΛΥΣΗΣ

Καταγράφηκε αν χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο σταθερών επιδράσεων (fixed) ή το μοντέλο τυχαίων επιδράσεων (random). Σε κάποια άρθρα αναφέρονταν και τα δυο μοντέλα. Στις περιπτώσεις όπου μόνο το ένα από το δυο ήταν στατιστικά σημαντικό, καταγραφόταν αυτό. Εάν ήταν και τα δυο μοντέλα στατιστικά σημαντικά, τότε επιλέχθηκε ανάλογα με την ετερογένεια. Αν υπήρχε ετερογένεια και ήταν στατιστικά σημαντική επιλεγόταν το random μοντέλο, ενώ αν δεν υπήρχε κρατούσαμε το fixed μοντέλο.

Πίνακας 3.5 Κατανομή των εγγραφών ανάλογα με τη μέθοδο που αναφέρθηκε

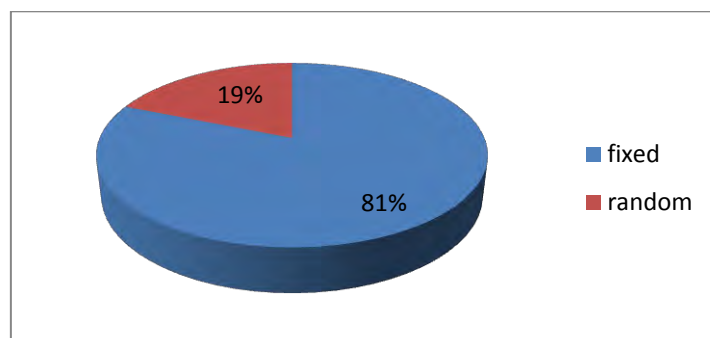
ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΘΗΚΕ (Method Reported)	ΕΓΓΡΑΦΕΣ
ΚΑΙ ΟΙ ΔΥΟ (Both)	9
ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ (Fixed effect model)	670
ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ (Random effect model)	153



Εικόνα3. 6 Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με την αναφερόμενη στατιστική μέθοδο ανάλυσης

Πίνακας 3.6 Κατανομή των εγγραφών ανάλογα με τη μέθοδο που αναφέρθηκε

ΜΕΘΟΔΟΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΘΗΚΕ (Method Reported)	ΕΓΓΡΑΦΕΣ
ΜΟΝΤΕΛΟ ΣΤΑΘΕΡΩΝ ΕΠΙΔΡΑΣΕΩΝ (Fixed effect model)	675
ΜΟΝΤΕΛΟ ΤΥΧΑΙΩΝ (Random effect model)	157

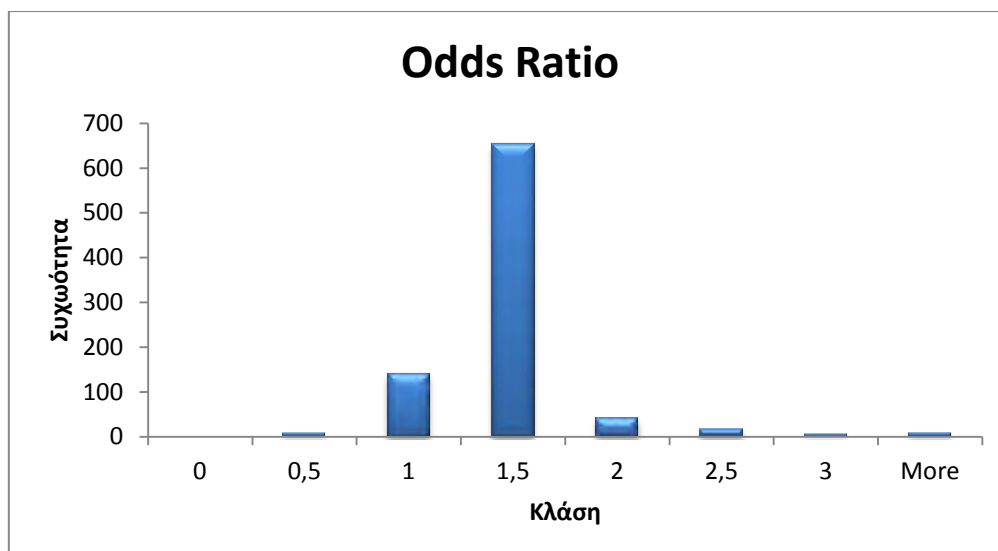


Εικόνα 3.7 Ταξινόμηση των εγγραφών σύμφωνα με την επιλεγθείσα στατιστική μέθοδο ανάλυσης

3.3 ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ

ΣΧΕΤΙΚΟΣ ΛΟΓΟΣ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΩΝ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΩΝ-ODDS RATIO

Παρακάτω παρουσιάζονται τα ιστογράμματα με τις τιμές των σχετικών λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων για τα γονίδια που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού. Αρχικά παρουσιάζεται το ιστόγραμμα των Odds Ratio ανεξαρτήτου μοντέλου και έπειτα στα τρία μοντέλα κληρονομικότητας. Επίσης, δημιουργήθηκαν ιστογράμματα για τα κάτω και άνω όρια του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των σχετικών λόγων συμπληρωματικών πιθανοτήτων για τα τρία μοντέλα κληρονομικότητας.



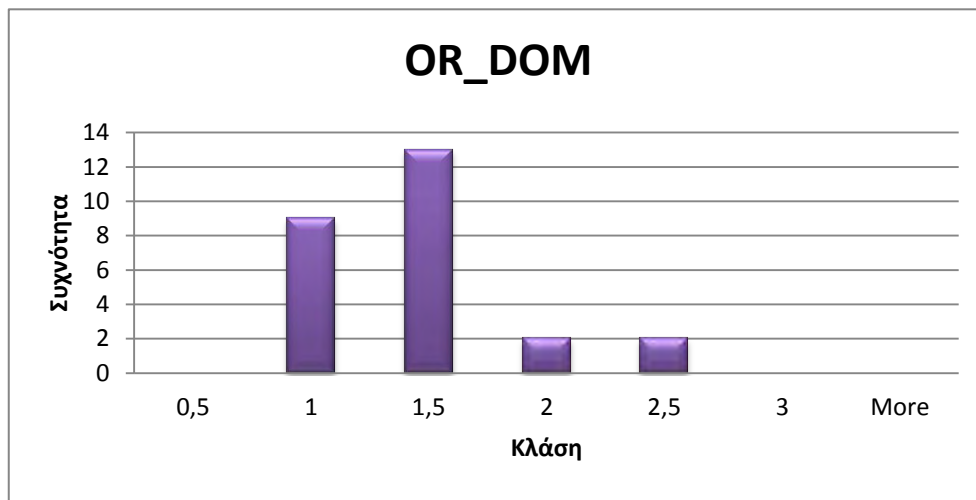
Εικόνα 3.8 Κατανομή των Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανεξαρτήτου μοντέλου κληρονομικότητας

Πίνακας 3.7 Στατιστικά στοιχεία των τιμών των Odds Ratio (OR), για κάθε μοντέλο κληρονομικότητας

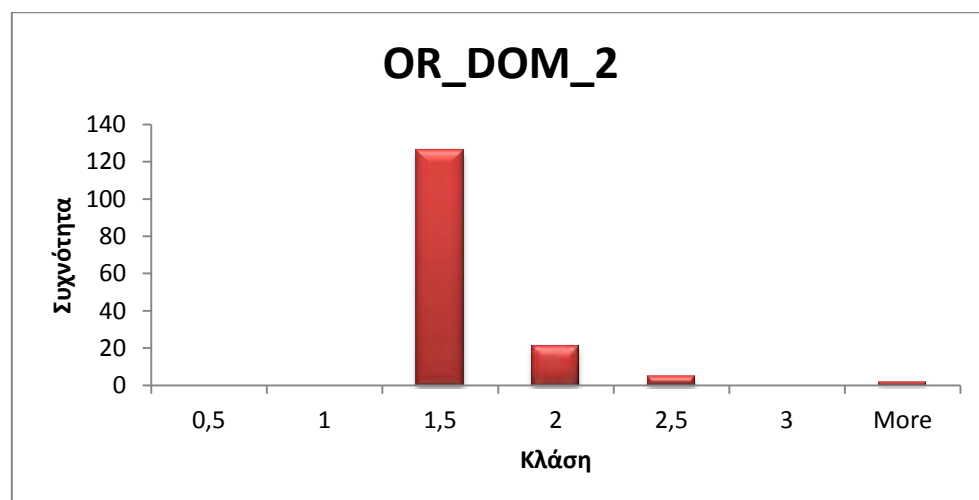
ODDS RATIO				
Μοντέλο	Μελέτες	Μέσος όρος	Ελάχιστη τιμή	Μέγιστη τιμή
ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ (co-dominant)	602	1,34	1,01	3,44
ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ (dominant)	432	1,57	1,04	8,6
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ (recessive)	165	1,25	1,004	8,78

Στον πίνακα 3.7 παρουσιάζονται οι ελάχιστες και οι μέγιστες τιμές των Odds Ratio για κάθε μοντέλο ξεχωριστά, καθώς επίσης και ο μέσος όρος των τιμών αυτών. Παρατηρούμε ότι η μεγαλύτερη τιμή για τον μέσο όρο βρέθηκε στο επικρατές μοντέλο.

➤ Επικρατές μοντέλο (dominant)

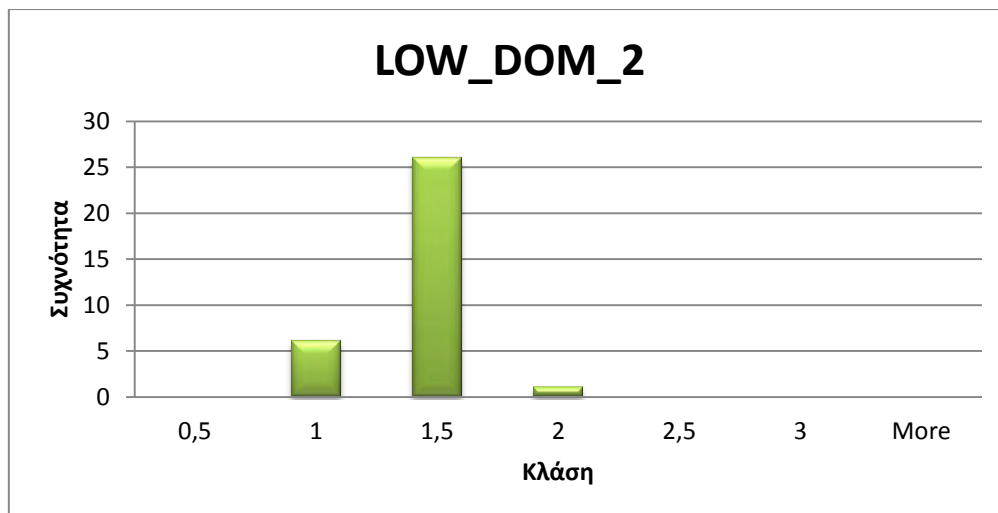


Εικόνα 3.9 Κατανομή των Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο.

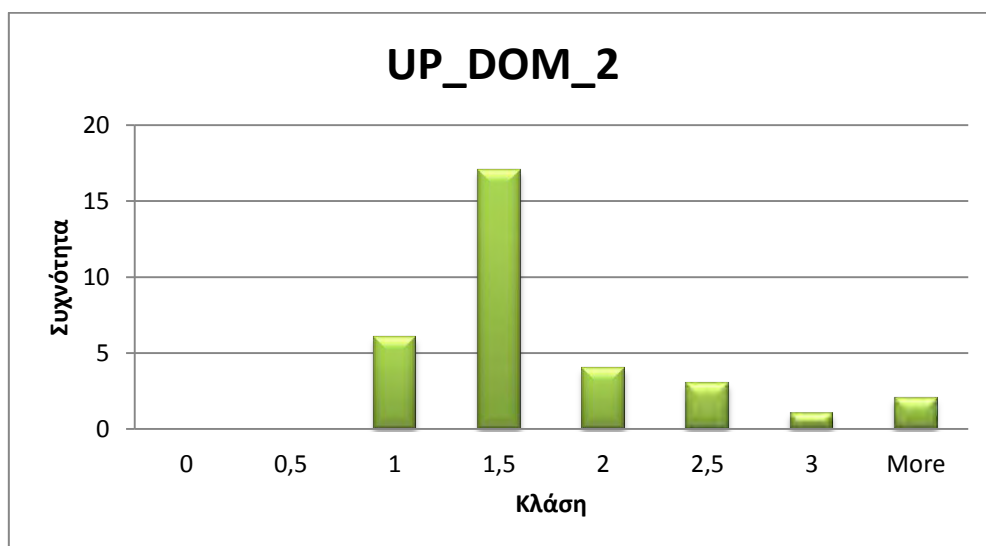


Εικόνα 3.10 Κατανομή των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο.

Τα τροποποιημένα OR υπολογίστηκαν όταν το OR ήταν μικρότερο της μονάδας. Σε αυτή την περίπτωση αντιστράφηκαν και αντικαταστάθηκαν με την ποσότητα $1/OR$. Όπως φαίνεται και από τα ιστογράμματα παραπάνω, στα αντεστραμμένα OR οι περισσότερες τιμές είναι κοντά στο 1,5 και υπάρχουν και κάποιες πάνω από το 3, σε αντίθεση με τα αρχικά OR που ήταν αρκετά κοντά στο 1 και έφταναν μέχρι το 2,5. Και στις δυο περιπτώσεις το 1,5 είναι η μεγαλύτερη κλάση.

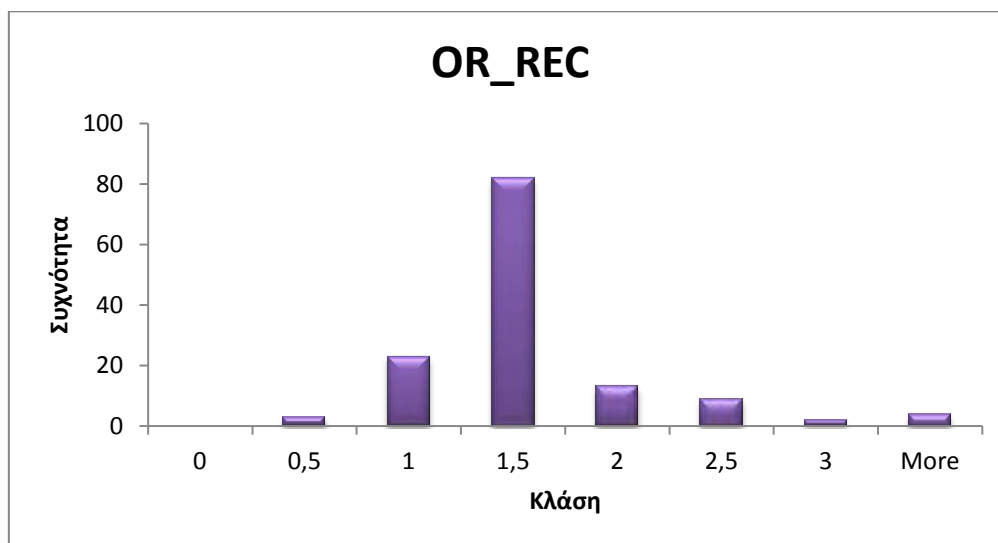


Εικόνα 3.8 Κατανομή των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο.

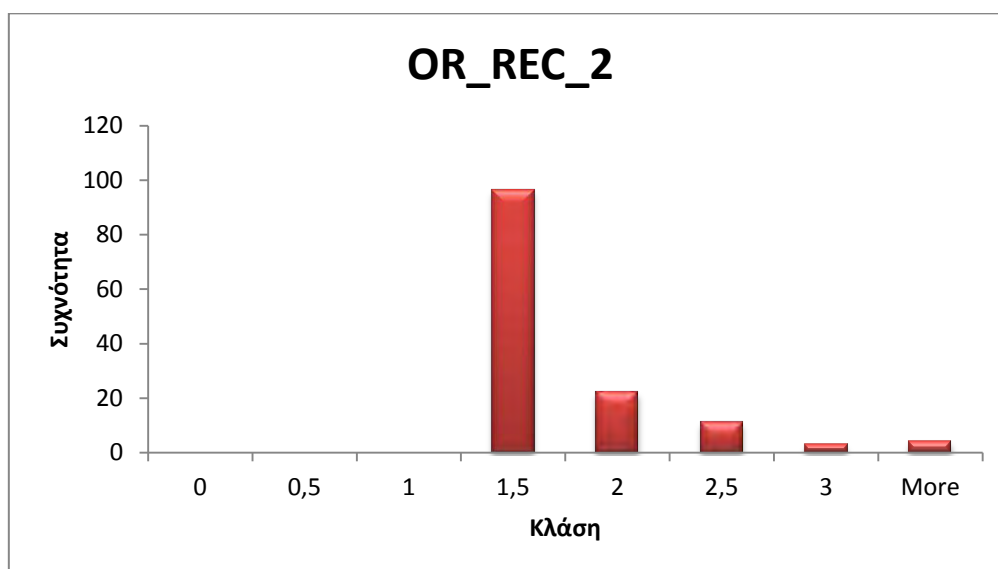


Εικόνα 3.9 Κατανομή των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο.

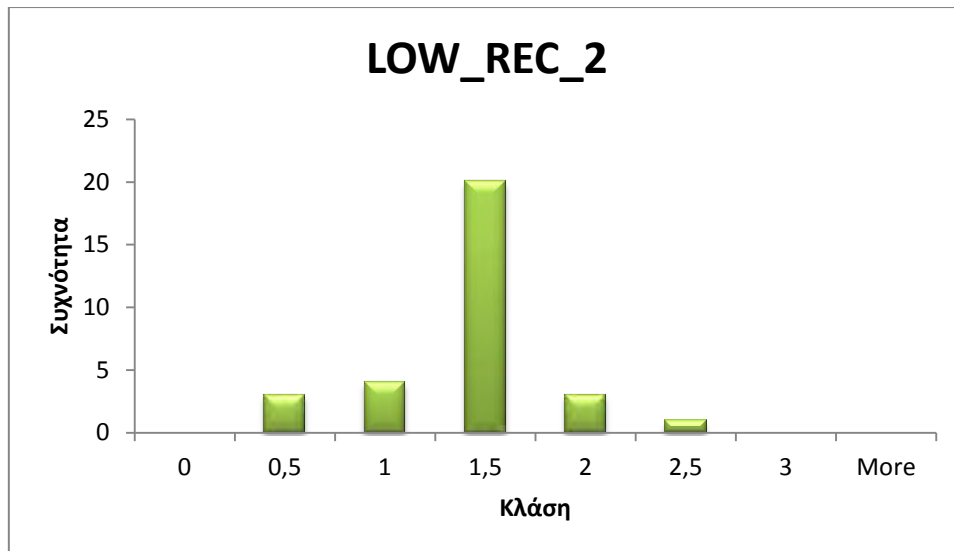
➤ Υπολειπόμενο μοντέλο (recessive)



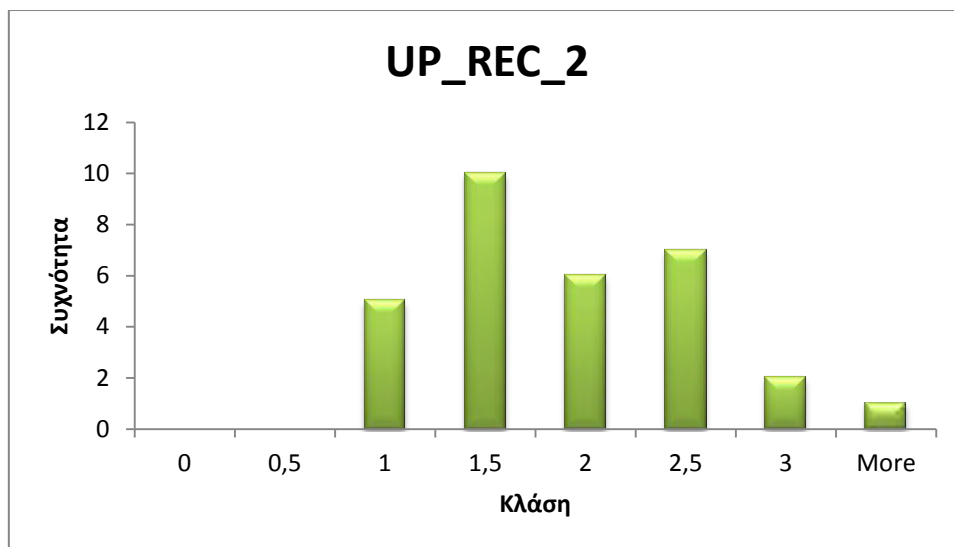
Εικόνα 3.10 Κατανομή των Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο.



Εικόνα 3.11 Κατανομή των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο.

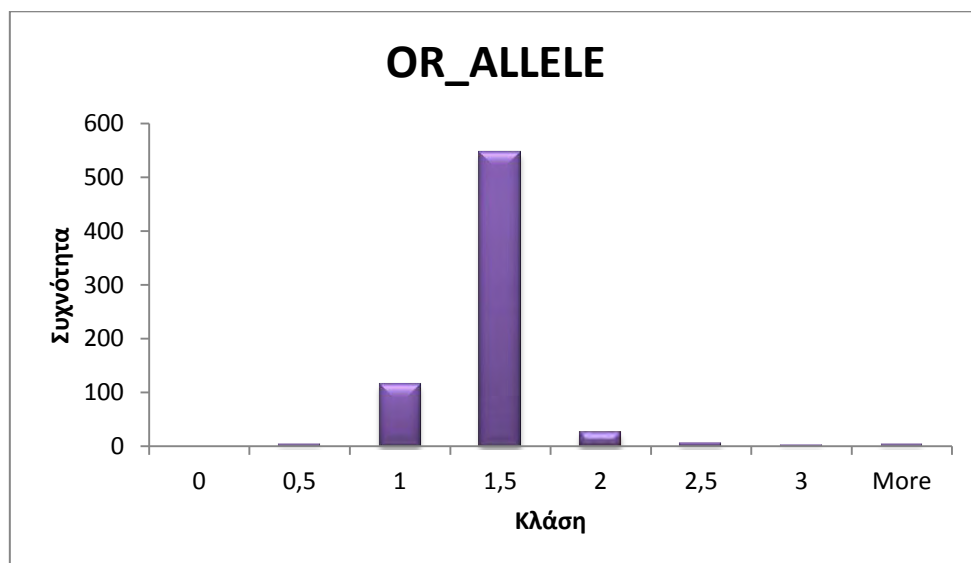


Εικόνα 3.12 Κατανομή των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο.

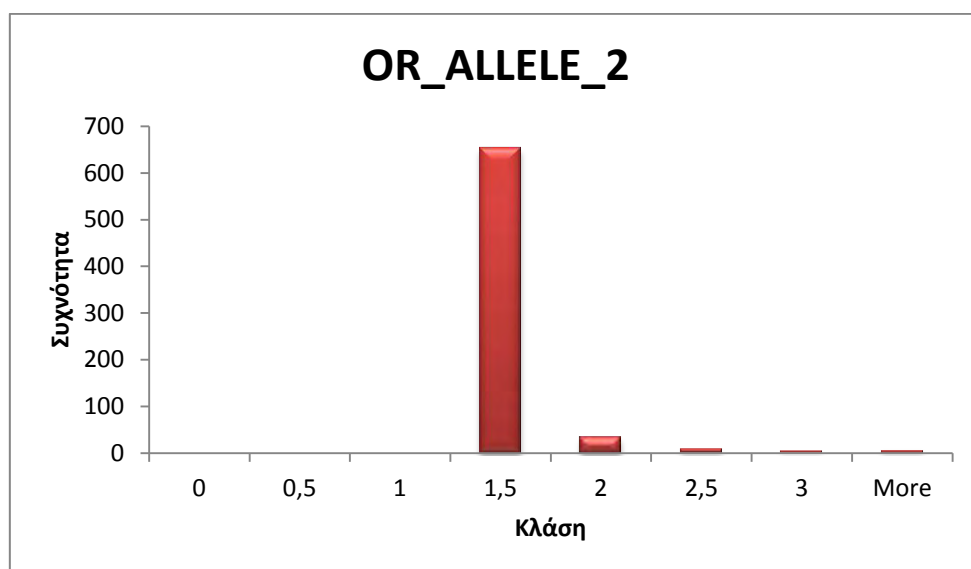


Εικόνα 3.13 Κατανομή των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο.

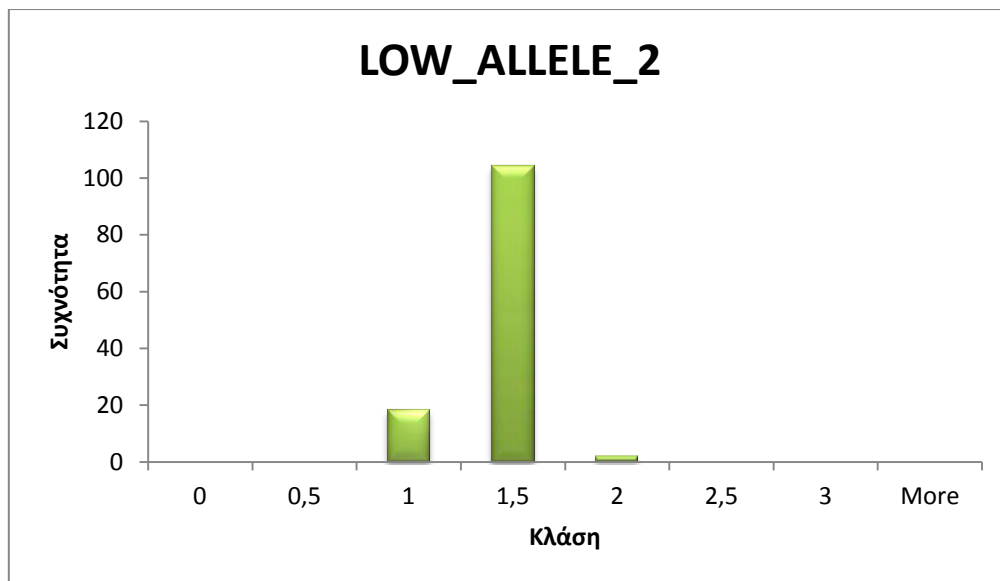
➤ Συνεπικρατές μοντέλο (co-dominant)



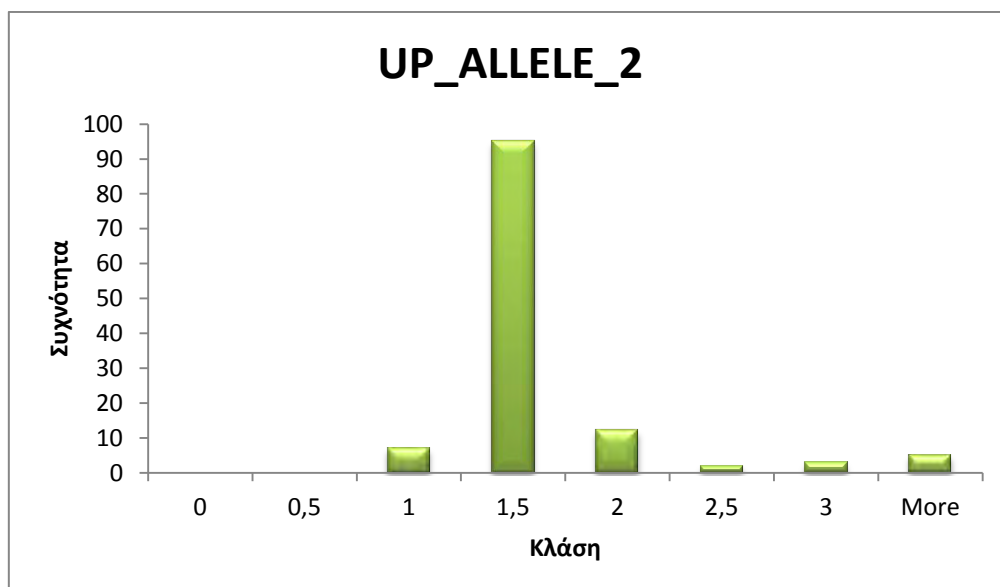
Εικόνα 3.17 Κατανομή των Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 3.14 Κατανομή των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 3.15 Κατανομή των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο συνεπικρατές μοντέλο.



Εικόνα 3.20 Κατανομή των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds Ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική συσχέτιση στο συνεπικρατές μοντέλο.

3.4 ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑΣ

Ο δείκτης ετερογένειας I^2 περιγράφει το ποσοστό της ετερογένειας μεταξύ των επιμέρους μελετών και παίρνει τιμές από 0-100%. Όταν το I^2 είναι μικρότερο από 25% υπάρχει πολύ μικρή ή καθόλου ετερογένεια. Ένα $I^2 > 50\%$ δηλώνει ότι υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στις μελέτες και τιμές $> 75\%$ δείχνουν πολύ μεγάλη ετερογένεια.

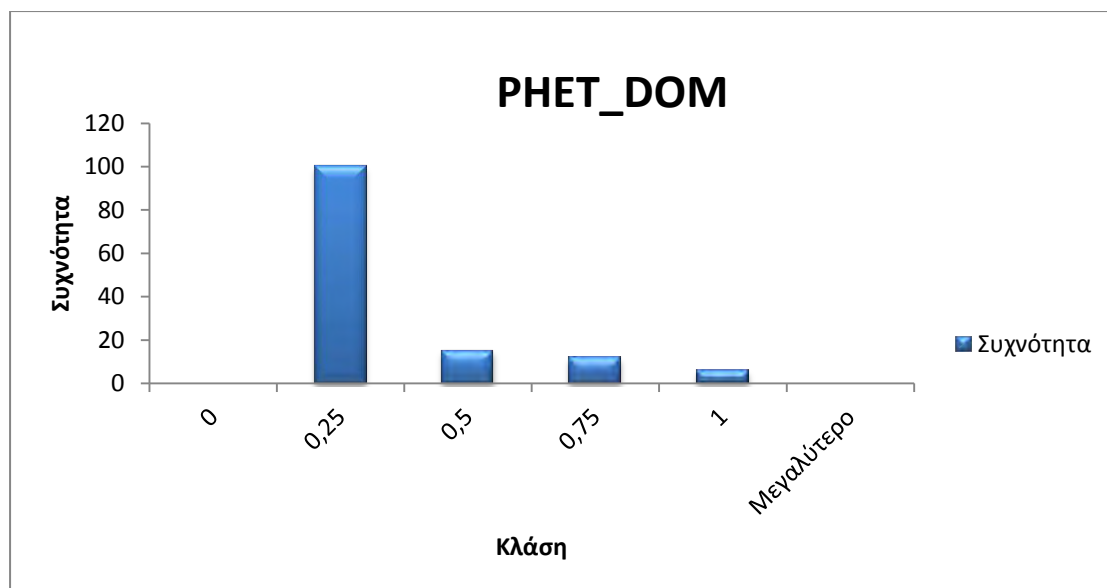
Το Q του Cochran είναι ένα μέτρο εκτίμησης της ετερογένειας και είναι χρήσιμο μόνο για τον έλεγχο της ύπαρξης της ετερογένειας, αλλά όχι για τον υπολογισμό της έκτασης της ετερογένειας.

Για να διαπιστωθεί αν υπάρχει σημαντική ετερογένεια, αναζητήθηκε η τιμή p-value για το χ^2 τεστ της ετερογένειας. Μια υψηλή τιμή του p-value, υποδηλώνει ότι η ετερογένεια είναι μηδαμινή.

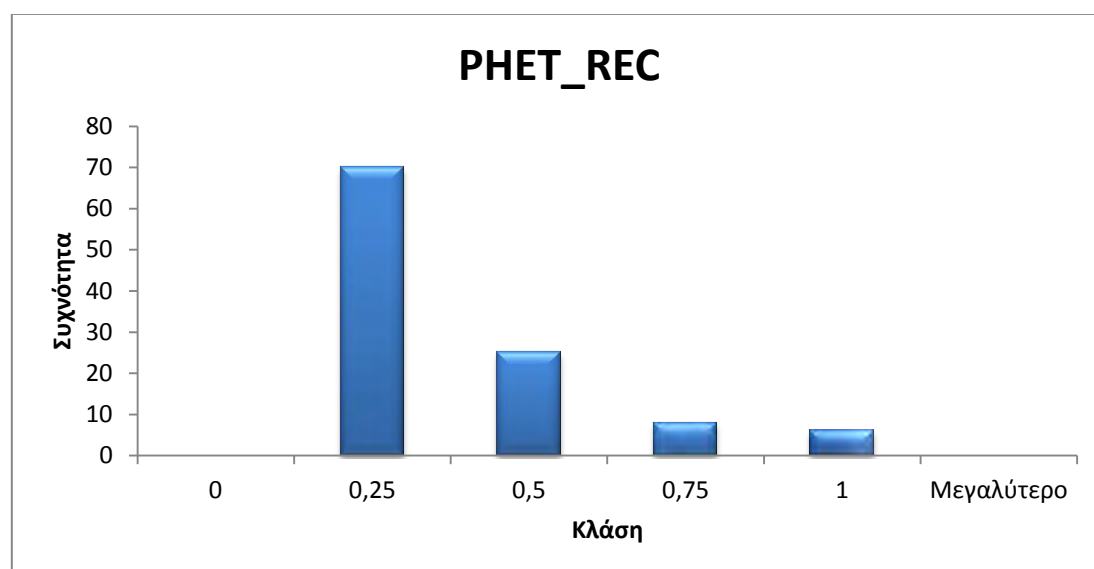
Γενικά, οι περισσότερες μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν δεν είχαν ή είχαν πολύ μικρή ετερογένεια.

Πίνακας 3.8 Κατανομή των άρθρων ανά μοντέλο που έδιναν πληροφορίες για το I^2 , το Cochran's Q και το p-value της ετερογένειας.

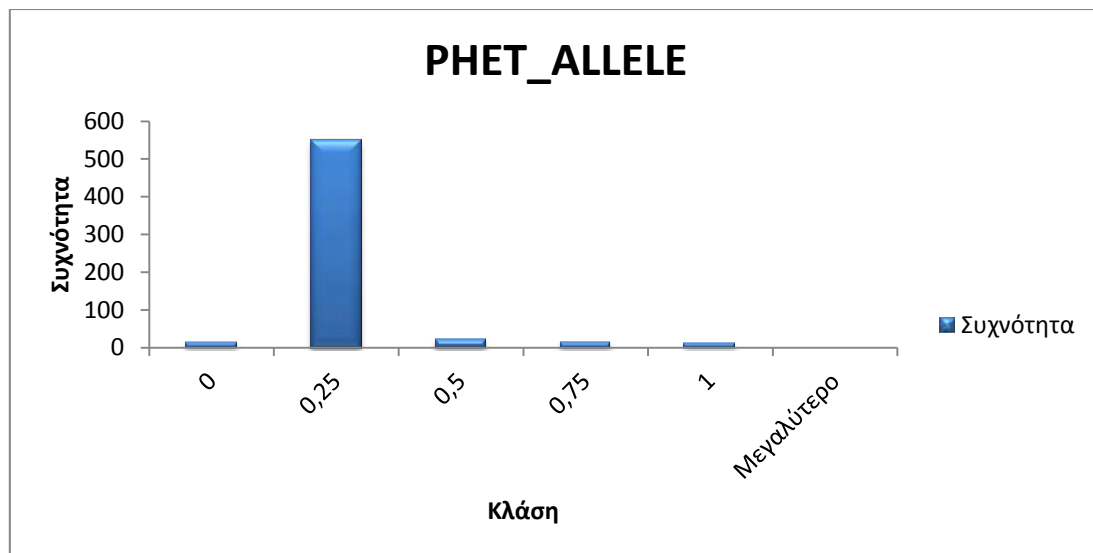
Model	I^2	Cochran's Q	P_heterogeneity
ΣΥΝΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ (co-dominant)	22	15	75
ΕΠΙΚΡΑΤΕΣ ΜΟΝΤΕΛΟ (dominant)	19	10	59
ΥΠΟΛΕΙΠΟΜΕΝΟ ΜΟΝΤΕΛΟ (recessive)	49	12	113



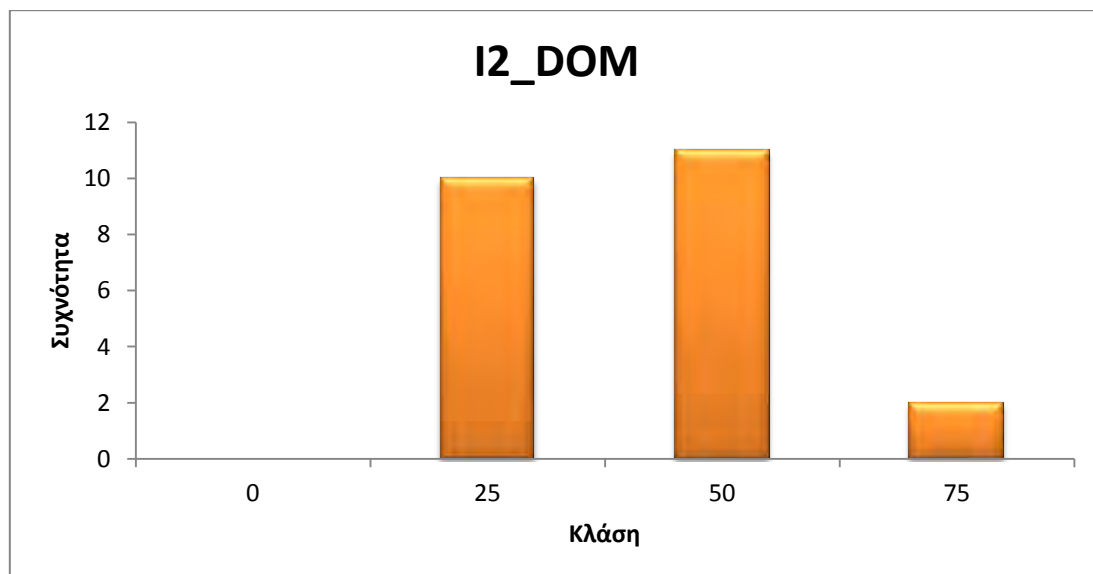
Εικόνα 3.21 Κατανομή του p-value για την ετερογένεια στο επικρατές μοντέλο



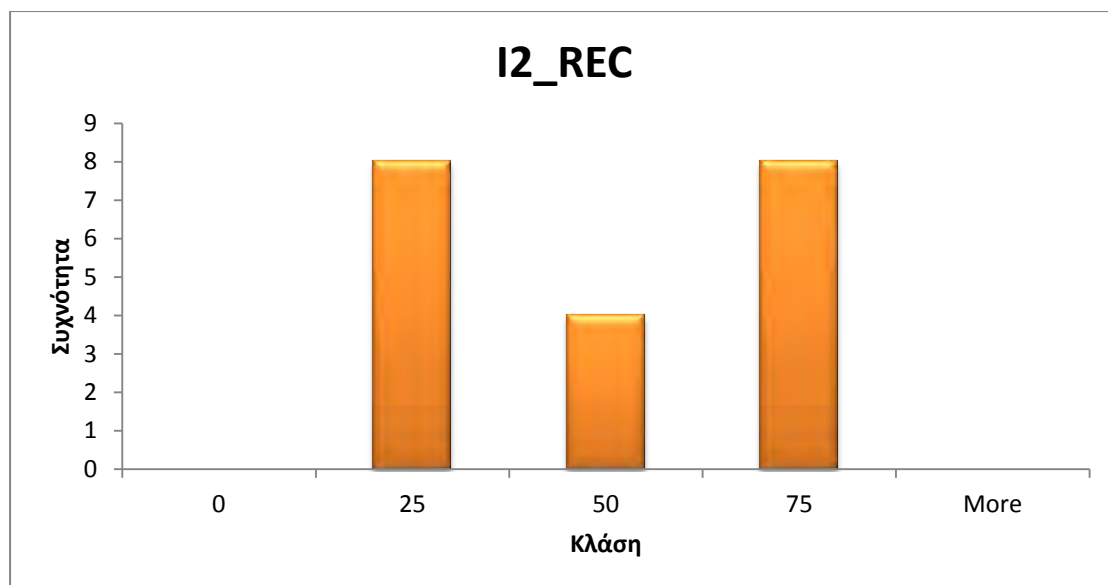
Εικόνα 3.16 Κατανομή του p-value για την ετερογένεια στο υπολειπόμενο μοντέλο



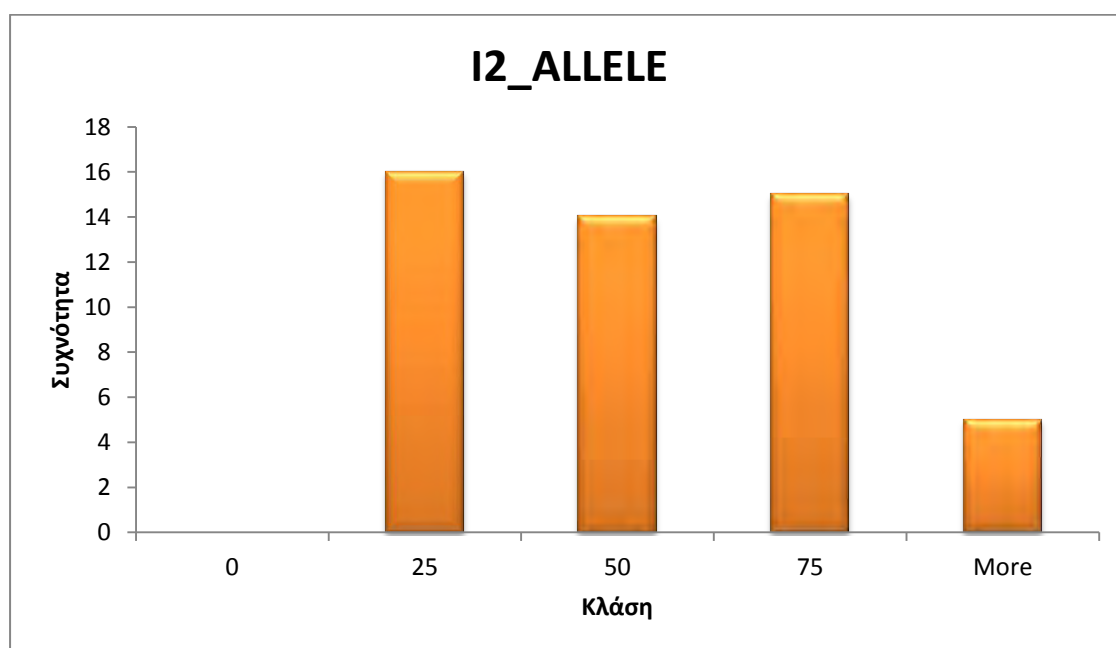
Εικόνα 3.17 Κατανομή του p-value για την ετερογένεια στο συνεπικρατές μοντέλο



Εικόνα 3.18 Κατανομή του δείκτη ετερογένειας I2 στο επικρατές μοντέλο



Εικόνα 3.25 Κατανομή του δείκτη ετερογένειας I2 στο υπολειπόμενο μοντέλο



Εικόνα 3.26 Κατανομή του δείκτη ετερογένειας I2 στο συνεπικρατές μοντέλο

3.5 ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ

Για να βρούμε τον συνολικό κίνδυνο χρειαζόμαστε τον επιπολασμό της κάθε νόσου (risk0) για τον γενικό πληθυσμό ή ομάδες πληθυσμών

Για κάθε γονίδιο, αν δίνονταν παραπάνω από ένας πολυμορφισμοί, επιλέχθηκε αυτός με το πιο ισχυρό z-score, καθώς αυτός φαινόταν να έχει τη πιο σημαντική συσχέτιση.

Η στήλη ORc προέκυψε από το γινόμενο των Odds Ratio των πολυμορφισμών αυτών. Ο αριθμός αυτός δείχνει πόσες φορές είναι πιο πιθανό να παρουσιάσει κάποιος τη νόσο αν έχει όλα τα γονίδια, σε σχέση με κάποιον που δεν έχει κανένα.

Η στήλη RRc αποτελεί το σχετικό κίνδυνο εμφάνισης της νόσου και προέκυψε από τη μετατροπή του Odds Ratio σε Relative Risk με βάση τον τύπο

$$\frac{odds\ ratio}{(1-risk0)+(risk0*odds\ ratio)}$$

Η στήλη RAFc προέκυψε από το γινόμενο της συχνότητας του αλληλομόρφου κινδύνου των πιο ισχυρών πολυμορφισμών, και εκφράζει την πιθανότητα ενός ατόμου από έναν συγκεκριμένο πληθυσμό να έχει όλους τους πολυμορφισμούς που εμφανίζουν σημαντική στατιστική συσχέτιση με την αντίστοιχη νόσο.

Τέλος, ο συνολικός κίνδυνος υπολογίστηκε με τον τύπο:

Συνολικός κίνδυνος= Επιπολασμός (Risk0)* Σχετικός κίνδυνος (RRc)

Πίνακας 3.9 Υπολογισμός των γονιδίων, της συνολική συχνότητας αλληλόμορφου κινδύνου, του σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων, του επιπολασμού, του σχετικού κινδύνου και του συνολικού κινδύνου ανά κατηγορία πληθυσμού

ΦΥΛΕΣ	ΓΟΝΙΔΙΑ	RAFc	ORc	Risk0	RRc	ΣΥΝΟΛΙΚΟΣ ΚΙΝΔΥΝΟΣ
ΛΕΥΚΟΙ (WHITE)	51	$3,97*10^{-26}$	$1,72*10^{+8}$	0,1235	8,097	100%
ΜΑΥΡΟΙ (BLACK)	25	$4,36*10^{-13}$	$1,42*10^{+5}$	0,113	8,849	99,9%
ΑΣΙΑΤΕΣ (ASIAN)	43	$5,20*10^{-17}$	$1,30*10^{+5}$	0,0816	12,253	99,9%
ΙΝΔΙΑΝΟΙ (INDIANS)	2	$5,43*10^{-2}$	3,01	0,0917	2,541	23,3%
ΜΕΣΗ ΑΝΑΤΟΛΗ (MIDDLE EAST)	4	$2,08*10^{-2}$	$3,49*10^{+6}$	0,0816	1,230	99,9%
ΜΕΙΚΤΟΙ (OVERALL(MIXED))	156	$2,49*10^{-80}$	$2,78*10^{+18}$	0,1025	9,76	100%

3.6 ΓΟΝΙΔΙΑ

Βρέθηκαν 180 γονίδια και 285 γονιδιακοί πολυμορφισμοί που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού. Μέσα σε αυτά ανήκουν και 22 διαμεσογονιδιακές περιοχές (intergenic regions), οι οποίες είναι αλληλουχίες μη μεταγραφόμενου DNA και βρίσκονται ανάμεσα σε γονίδια.

Πίνακας 3. 10 Κατανομή των συνολικών γονιδίων και πολυμορφισμών

GENES	SNP	GENES	SNP	GENES	SNP
ABCB1	rs1045642	C16orf61	rs1981867	CMIP	rs7185203
	rs2214102		rs2046210	COMT	rs4680
ACADSB	rs12570116	CAMK1D	rs6602595	COX11	rs10515083
ACE	rs4291	CASC16	rs3803662		rs16955329
	rs121912703		rs4784227		rs7222197
ADAMTSL3	rs17299684		rs3104793		rs6504950
AGO2	rs7834784		rs3112572	CTLA4	rs231775
	rs6578126	CASC21	rs13281615	CXCL12	rs1801157
AGT	rs699		rs283720	CXCL8	rs4073
AGTR1	rs5186		rs1562430	CYP19	rs700519
ALS2CR12	rs17468277	CASP8	rs6723097	CYP1A1	rs1048943
ANKLE1	rs2363956		rs6435074	CYP1B1	rs1056836
	rs8100241		rs1045485	CYP24A1	rs6091822
APOE	rs7412		rs3834129		rs8124792
AR	rs1800053	CCDC170	rs12662670		rs6097809
ARHGAP10	rs13124167		rs9383932	DDX20	rs3754025
ASH2L	rs2517388		rs9383589	DICER1	rs12432281
ATE1	rs10510102		rs3734805	DPP8	rs352457
ATM	rs1801516		rs6929137	DSEL	rs17827708
	rs1800057		rs6932260	DYRK2	rs10878640
	rs2234997		rs1038304	ECHDC1	rs7776136
	rs664677		rs3757318		rs6569480
ATP8B1	rs2571236	CCDC85A	rs17268785	EDNRA	rs1429142
AURKA	rs1047972	CCND1	rs603965	ERBB2	rs1801201
	rs2273535		rs9344	ERCC2	rs13181
BABAM1	rs8170	CDKN1A	rs1801270		rs1799793
	rs3745185	CDKN1B	rs2066827		rs121913016
BARD1	rs1048108	CDKN2B-AS1	rs1011970	ERCC4	rs1800124
BLM	rs2227934	CHEK2	rs17879961		
C10orf88	rs10902845	CHR11	rs7931342		

GENES	SNP
ESR1	rs2234693
	rs9340799
	rs3020314
	rs1801132
	rs104893956
ESR2	rs4986938
FAS	rs2234767
FBXL7	rs12652447
FGFR2	rs1219648
	rs2981575
	rs2420946
	rs11200014
	rs2981579
	rs2981578
	rs10736303
FSTL4	rs10479046
FUSSEL18	rs1398217
GLTP	rs7966820
GMEB2	rs311499
GNB3	rs5443
GST	
GSTM1	
GSTP1	rs1695
GSTT1	
H19	rs2107425
HCN1	rs981782
HEL308	rs4693089
HIF1A	rs11549467
HMG2P7	rs7629693
HRAS	rs12628
HSD17B1	rs676387
HSCB	rs6005863
ICAM5	rs281439
	rs1056538

GENES	SNP
IFNG	rs2430561
IGF1	rs6220
	rs6214
IGFBP3	rs2854744
IL10	rs1800896
IL1A	rs17561
IL1B	rs1143627
INHBA	rs1079866
ITGA1	rs1466445
ITGB1	rs17296289
KIRREL3	rs6590224
LEPR	rs1137101
	rs1137100
LMX1B	rs3829849
LRTOMT	rs673478
LSP1	rs3817198
LTA	rs909253
MAP3K1	rs889312
	rs16886165
MAST2	rs4660891
MBD2	rs8094493
	rs4041245
MDM2	rs2279744
MIR196A2	rs11614913
MIR499A	rs3746444
MMP1	rs1799750
MMP-2	rs3676742
MMP3	rs3025058
MnSOD	rs4880
MRPS30	rs10941679
	rs7716600
MSH3	rs26279
MTHFR	rs1801133
MTR	rs1805087

GENES	SNP
NCOA3	rs2230782
NECAB2	rs2292326
NLRP11	rs12461110
NOS3	rs2070744
NQO1	rs1800566
NR	rs2048672
NR2F6	rs4808611
NUMA1	rs3018301
OGG1	rs1052133
PAX5	rs2287079
PCBD1	rs7090828
PGR	rs471767
	rs1042838
PHB6	rs346431799
PIWIL1	rs10848087
PON1	rs854560
	rs662
POR	rs10262966
PSORS1C1	rs3094663
PTGS2	rs20417
	rs5275
PTHLH	rs10771399
PXMP3	rs7821178
RAD51	rs1801320
RAD51B	rs999737
	rs10483813
RBFOX1	rs7203563
RNF146	rs2180341
	rs6569479
ROPN1L	rs1092913
RPAP1	rs2297381
SLC12A8	rs2981582
SLC25A12	rs1878583
SLC4A7	rs4973768

GENES	SNP
SMAD6	rs17264185
	rs7170982
SNRPB	rs6138178
SOD2	rs4880
STXBP4	rs2787487
	rs6504950
SULT1A1	rs6839
	rs267604494
TAB2	rs9498283
TERT	rs2853669
	rs10069690
TG	rs180200
TGFB	rs1800469
TGFB1	rs1800470
TGFB1	rs334354
TMEM1508	rs11668344
TNF	rs1800629
	rs673
TNNT3	rs909116

GENES	SNP
TNP1	rs13387042
TOX3	rs8051542
	rs9926539
	rs1111481
	rs4784220
	rs12443621
	rs3112623
	rs12922061
	rs8051542
TP53	rs1042522
	rs12947788
	rs12951053
TRIM45	rs1048635
TYMS	rs16948322
VDR	rs731236
	rs4760658
	rs28934604
VEGFA	rs3025039
VGLL3	rs7642134

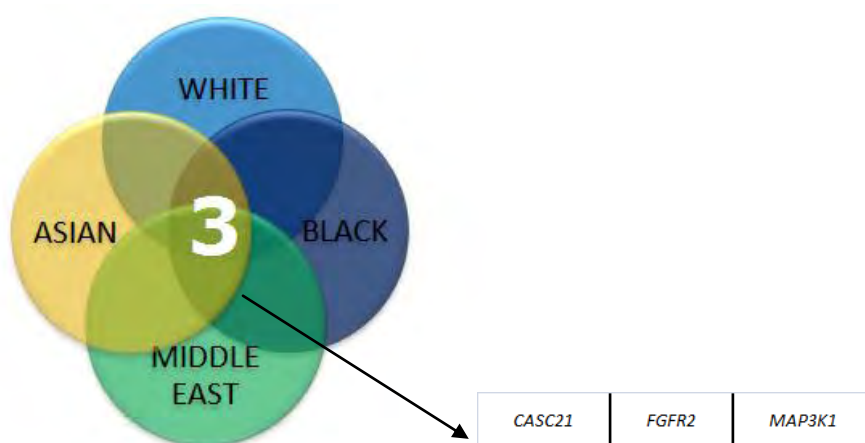
GENES	SNP
WRN	rs1346044
XPC	rs121965088
XPD	rs13181
XRCC1	rs25487
	rs267605526
XRCC3	rs861539
	rs1799794
	rs1799796
XRCC6	rs2267437
XRN2	rs10485627
ZMIZ1	rs704010
	rs1250009
	rs12355688
ZNF365	rs10822013
	rs16917302
	rs10995190
ZNF483	rs10980926
ZNF577	rs10411161
	rs3848562

GENES	SNP
LOC105378058	rs9397435
	rs12665607
	rs2046211
	rs7752591
	rs852003
	rs2046210
LOC102723839	rs4415084
LOC105376214	rs865686
LOC100505718	rs514802
LOC101929475	rs11591508
LOC102724346	rs609275
LOC134997	rs9393597
LOC339778	rs1533802
LOC729902	rs6837016
LOC101928278	rs13387042
LOC105370003	rs1292011

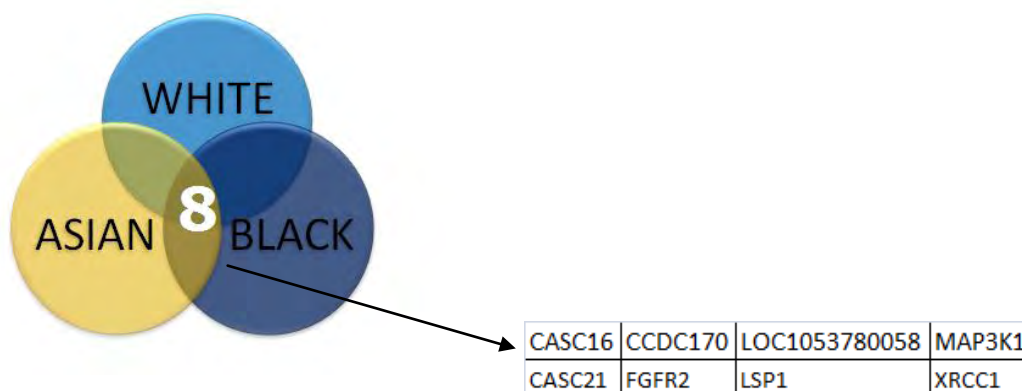
GENES	SNP	SNP
intergenic	rs6489171	rs13000023
	rs724950	rs10484919
	rs2697705	rs7703618
	rs4074770	rs10035564
	rs10169372	rs13393577
	rs6900157	rs13250873
	rs4529739	rs1556459
	rs936503	rs7637164
	rs4666451	rs10454485
	rs30099	rs11249433
	rs3387042	rs2823093

3.6.1 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΝ ΑΝΑ ΦΥΛΗ

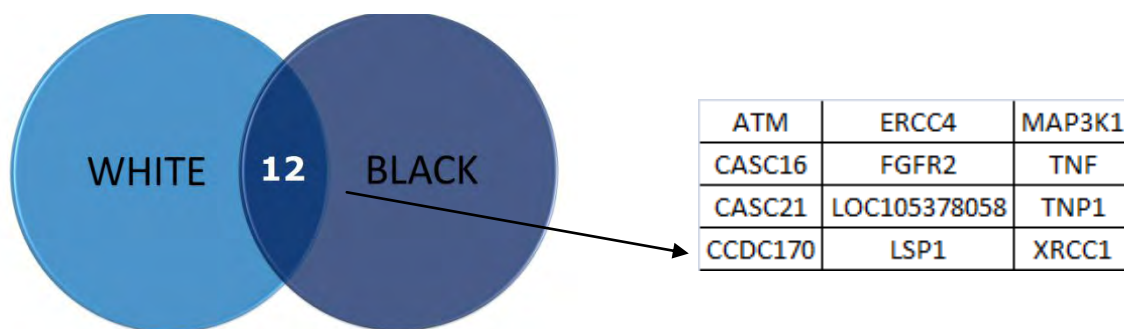
Στις παρακάτω εικόνες παρουσιάζονται με διαγράμματα Venn τα κοινά γονίδια στους πληθυσμούς. Δεν βρέθηκαν κοινά και στους 5 πληθυσμούς αλλά βρέθηκαν 3 γονίδια που ήταν κοινά σε όλους εκτός από του Ινδιάνους. Τα περισσότερα κοινά γονίδια βρέθηκαν στους Ασιάτες και τους Λευκούς, ενώ μετά ακολουθούν οι Ασιάτες με τους Έγχρωμους. Οι Ινδιάνοι βρέθηκαν να έχουν κοινά στατιστικά σημαντικά γονίδια μόνο με τους Λευκούς. Μεταξύ των Λευκών και των Έγχρωμων αλλά και των Ασιατών και των Έγχρωμων βρέθηκαν περίπου ο ίδιος αριθμός γονιδίων με πολλά κοινά γονίδια μεταξύ τους.



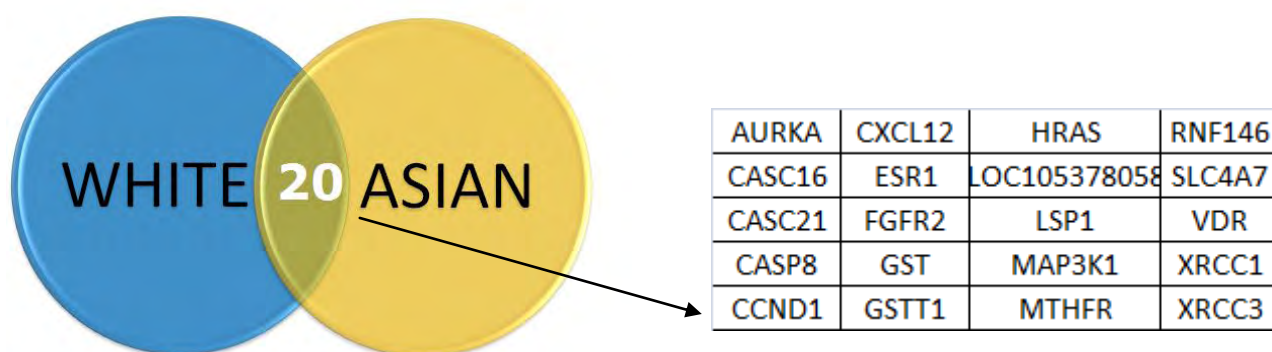
Εικόνα 3.27 Διάγραμμα Venn κοινών γονιδίων μεταξύ των Λευκών(White), των Έγχρωμων(Black), των Ασιατών(Asian) και του πληθυσμού της Μέσης Ανατολής(Middle East)



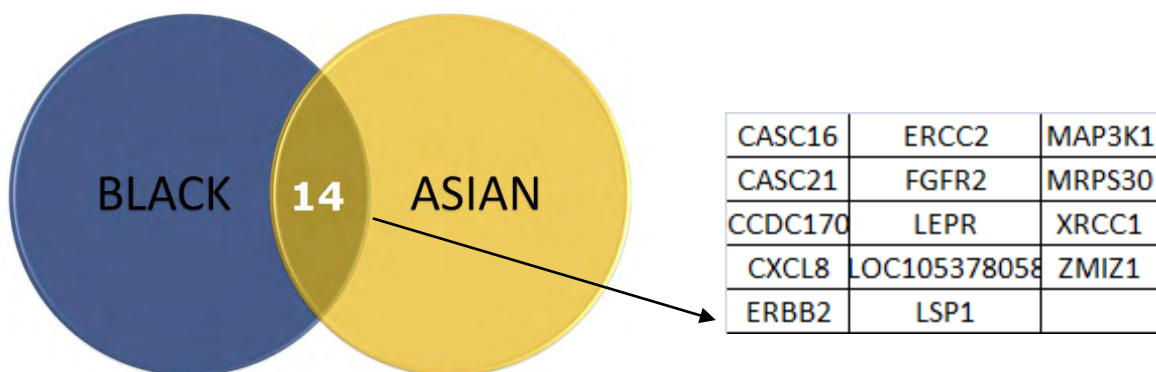
Εικόνα 3.28 Διάγραμμα Venn κοινών γονιδίων μεταξύ των Λευκών (White), των Έγχρωμων (Black) και των Ασιατών (Asian)



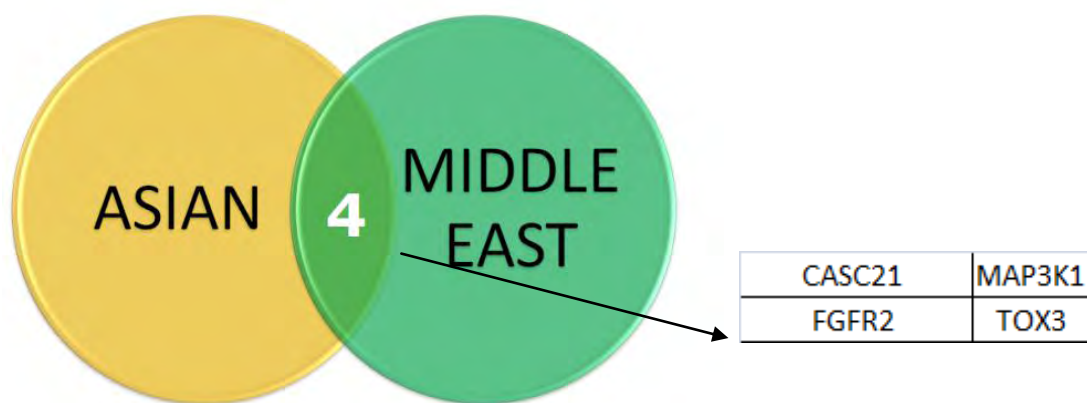
Εικόνα 3.29 Διάγραμμα Venn κοινών γονιδίων μεταξύ των Λευκών (White) και των Έγχρωμων (Black)



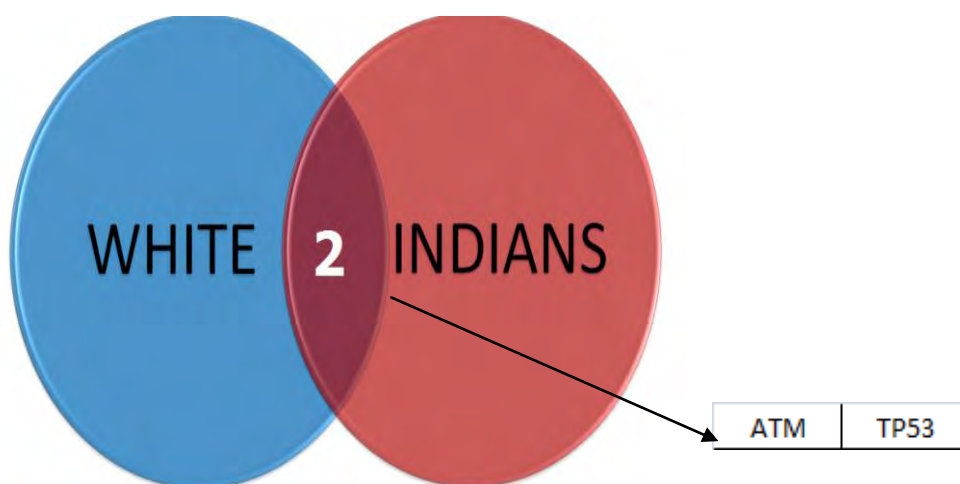
Εικόνα 3.30 Διάγραμμα Venn κοινών γονιδίων μεταξύ των Λευκών (White) και των Ασιατών (Asian)



Εικόνα 3.31 Διάγραμμα Venn κοινών γονιδίων μεταξύ των Έγχρωμων (Black) και των Ασιατών (Asian)



Εικόνα 3.32 Διάγραμμα Venn κοινών γονιδίων μεταξύ των Ασιατών (Asian) και του πληθυσμού της Μέσης Ανατολής (Middle East)



Εικόνα 3.33 Διάγραμμα Venn κοινών γονιδίων μεταξύ των Λευκών (White) και των Ινδιάνων (Indians)

3.6.2 ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Μετά την κατανομή των γονιδίων και των πολυμορφισμών ανά φυλή, έγινε περαιτέρω μελέτη για να διερευνηθεί αν τα γονίδια σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού σε ασθενείς που φέρουν μεταλλάξεις για τα γονίδια BRCA1 και BRCA2, τα οποία θεωρούνται κατά κύριο λόγο υπεύθυνα για τον καρκίνο του μαστού. Δυο μόνο γονίδια, το CASC16 και το TNP1, βρέθηκαν να σχετίζονται με στατιστικά σημαντικό τρόπο και να επηρεάζουν την έκφραση τόσο του BRCA1 όσο και του BRCA2.

Πίνακας 3.11 Ταξινόμηση των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών που εξετάστηκαν με την αλληλεπίδραση του γονιδίου BRCA1 και BRCA2

BRCA1		BRCA2	
GENE	SNP	GENE	SNP
BABAM1	rs8170		
CAMK1D	rs6602595		
CASC16	rs3803662	CASC16	rs3803662
ESR1	rs9397435	CDKN2B-AS1	rs1011970
HMG2N2P7	rs7629693	DSEL	rs17827708
HSCB	rs6005863	FBXL7	rs12652447
KIRREL3	rs6590224	FGFR2	rs2981522
LOC102723839	rs4415084	LOC339778	rs1533802
LOC105378058	rs2046210	LSP1	rs3817198
NECAB2	rs2292326	MAST2	rs4660891
PTHLH	rs10771399	MRPS30	rs10941679
SNRPB	rs6138178		rs2067980
		SLC12A8	rs2981582
		STXBP4	rs6504950
TNP1	rs13387042	TNP1	rs13387042
TRIM45	rs1048635	ZNF365	rs10995190
Intergenic	rs67397200	ZNF365	rs16917302
		intergenic	rs11249433

Όταν σε ένα κύτταρο καρκίνου του μαστού εκφράζονται υποδοχείς οιστρογόνων ή προγεστερόνης τότε ο όγκος θεωρείται ότι είναι θετικά αποκρινόμενος στην ορμόνη ενώ όταν δεν εκφράζονται θεωρείται αρνητικά αποκρινόμενος. Παρακάτω παρουσιάζονται τα γονίδια που βρέθηκαν να σχετίζονται στατιστικά σημαντικά με τον καρκίνο του μαστού σε υπόβαθρο θετικό για υποδοχείς οιστρογόνων και προγεστερόνης. Για τους υποδοχείς οιστρογόνων βρέθηκαν 22 γονίδια και 33 πολυμορφισμοί για τους θετικά αποκρινόμενους (Πίνακας 3.12), ενώ για τους υποδοχείς προγεστερόνης βρέθηκαν 5 γονίδια και 6 πολυμορφισμοί για τους θετικά αποκρινόμενους (Πίνακας 3.13). Τέλος, ένα μόνο γονίδιο και ένας πολυμορφισμός βρέθηκαν να σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού σε θετικό υπόβαθρο για τον συνδυασμό των δυο υποδοχέων (Πίνακας 3.14).

Πίνακας 3.12 Ταξινόμηση των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών που είναι ER αρνητικά και θετικά αποκρινόμενα με τον καρκίνο του μαστού

ER(-)		ER(+)	
GENE	SNP	GENE	SNP
ASH2L	rs2517388	ASH2L	rs2517388
CASC16	rs3803662	CASC16	rs3803662
CASC21	rs13281615	CASC21	rs13281615
			rs283720
CCDC170	rs12662670	CCDC170	rs12662670
CCDC85A	rs17268785	COX11	rs10515083
			rs16955329
		FGFR2	rs11200014
FGFR2	rs1219648		rs1219648
			rs2981579
			rs2981582
		INHBA	rs1079866
		intergenic	rs10169372
			rs11249433
			rs7696175
		LOC102723839	rs4415084
		LOC105376214	rs865686
LOC105378058	rs2046210	LOC105378058	rs2046210
		LSP1	rs3817198
MAP3K1	rs889312	MAP3K1	rs889312
		MRPS30	rs10941679

RAD51B	rs10483813
SLC12A8	rs2981582
SLC4A7	rs4973768
TERT	rs10069690
TNP1	rs13387042
VGLL3	rs7642134
	rs2046211

	rs7716600
NLRP11	rs12461110
PXMP3	rs7821178
RAD51B	rs10483813
	rs999737
RNF146	rs6569479
SLC4A7	rs4973768
STXBP4	rs2787487
	rs6504950
TNP1	rs13387042
TOX3	rs8051542
ZNF483	rs10980926

Πίνακας 3.13 Ταξινόμηση των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών που είναι PR αρνητικά και θετικά αποκρινόμενα με τον καρκίνο του μαστού

PR(-)	
GENE	SNP
CASP8	rs1045485
RAD51B	rs10483813
TNP1	rs13387042
TGFB1	rs1800470
Intergenic	rs11249433

PR(+)	
GENE	SNP
CASP8	rs1045485
RAD51B	rs10483813
FGFR2	rs1219648
TNP1	rs13387042
LOC105376214	rs2981582
intergenic	rs11249433

Πίνακας 3.14 Ταξινόμηση των γονιδίων και των αντίστοιχων πολυμορφισμών που είναι ER και PR αρνητικά και θετικά αποκρινόμενα με τον καρκίνο του μαστού

ER(-) PR(-)	
GENE	SNP
BABAM1	rs8170
TERT	rs10069690
ZMIZ1	rs704010

ER(+) PR(+)	
GENE	SNP
FGFR2	rs2981579

3.7 ΠΛΗΘΥΣΜΙΑΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Κάποια γονίδια μελετήθηκαν κάτω από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά τα οποία μπορούν να επηρεάσουν στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, μελετήθηκαν γονίδια σε σχέση το μέγεθος του όγκου, το μέγεθος δηλαδή των καρκινικών κυττάρων και κατά πόσο αυτά μπορεί να είναι επικίνδυνα για τον οργανισμό. Μελετήθηκαν και βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά και στα τρία στάδια τα ίδια γονίδια και πολυμορφισμοί. Ένα μόνο γονίδιο, το STXBP4, βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά στο πρώτο και στο δεύτερο στάδιο αλλά όχι στο τρίτο στάδιο.

Πίνακας 3.15 Ταξινόμηση των γονιδίων και των πολυμορφισμών ανάλογα με τα χαρακτηριστικά που εξετάζαν

Πίνακας 3.15.1 Ταξινόμηση των γονιδίων και των πολυμορφισμών ανάλογα το μέγεθος του όγκου

GRADE1		GRADE2		GRADE3	
GENES	SNP	GENES	SNP	GENES	SNP
CASC16	rs3803662	CASC16	rs3803662	CASC16	rs3803662
CASC21	rs13281615	CASC21	rs13281615	CASC21	rs13281615
FGFR2	rs2981582	FGFR2	rs2981582	FGFR2	rs2981582
LSP1	rs3817198	LSP1	rs3817198	LSP1	rs3817198
MAP3K1	rs889312	MAP3K1	rs889312	MAP3K1	rs889312
RAD51B	rs10483813	RAD51B	rs10483813	RAD51B	rs10483813
SLC4A7	rs4973768	SLC4A7	rs4973768	SLC4A7	rs4973768
STXBP4	rs6504950	STXBP4	rs6504950		
TNP1	rs13387042	TNP1	rs13387042	TNP1	rs13387042
intergenic	rs11249433	intergenic	rs11249433	intergenic	rs11249433

Έγινε έρευνα επίσης για ορισμένα γονίδια σε σχέση με την εμμηνόπαυση της γυναίκας. Με εξαίρεση τα γονίδια ESR1, GST και MTHFR που βρέθηκαν να συσχετίζονται σημαντικά και πριν την εμμηνόπαυση αλλά και μετά, από τα υπόλοιπα γονίδια, τα περισσότερα βρέθηκαν να είναι σημαντικά πριν την εμμηνόπαυση.

Πίνακας 3.15.2 Ταξινόμηση των γονιδίων και των πολυμορφισμών ανάλογα με την εμμηνόπαυση της γυναίκας

premenopausal		postmenopausal	
GENE	SNPDB	GENE	SNPDB
CYP1A1	rs1048943		
ESR1	rs104893956		
	rs2234693		
	rs9340799	ESR1	rs9340799
GST		GST	
IGF1	rs6214	GSTM1	
LOC105378058	rs2046210	LOC105378058	rs2046210
MTHFR	rs1801133	MTHFR	rs1801133
SOD2	rs4880	SULT1A1	rs267604494

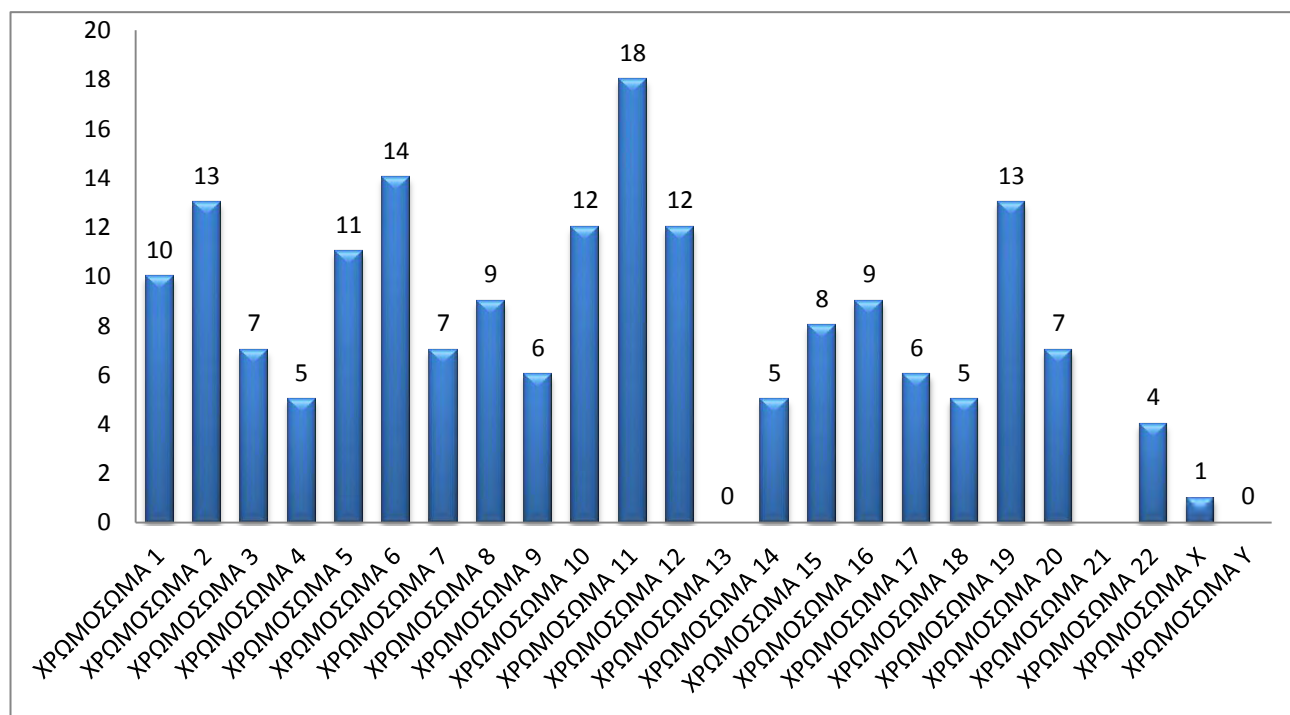
3.8 ΧΡΩΜΟΣΩΜΑΤΑ

Παρακάτω παρουσιάζονται τα γονίδια ανάλογα με το χρωμόσωμα όπου βρίσκονται. Είναι εμφανές ότι τα περισσότερα γονίδια που παρουσιάζουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11, ενώ μετά το χρωμόσωμα 6 και το χρωμόσωμα 2 έχουν και αυτά μεγάλο αριθμό γονιδίων.

Πίνακας 3.16 Ταξινόμηση γονιδίων ανάλογα με το χρωμόσωμα που βρίσκονται

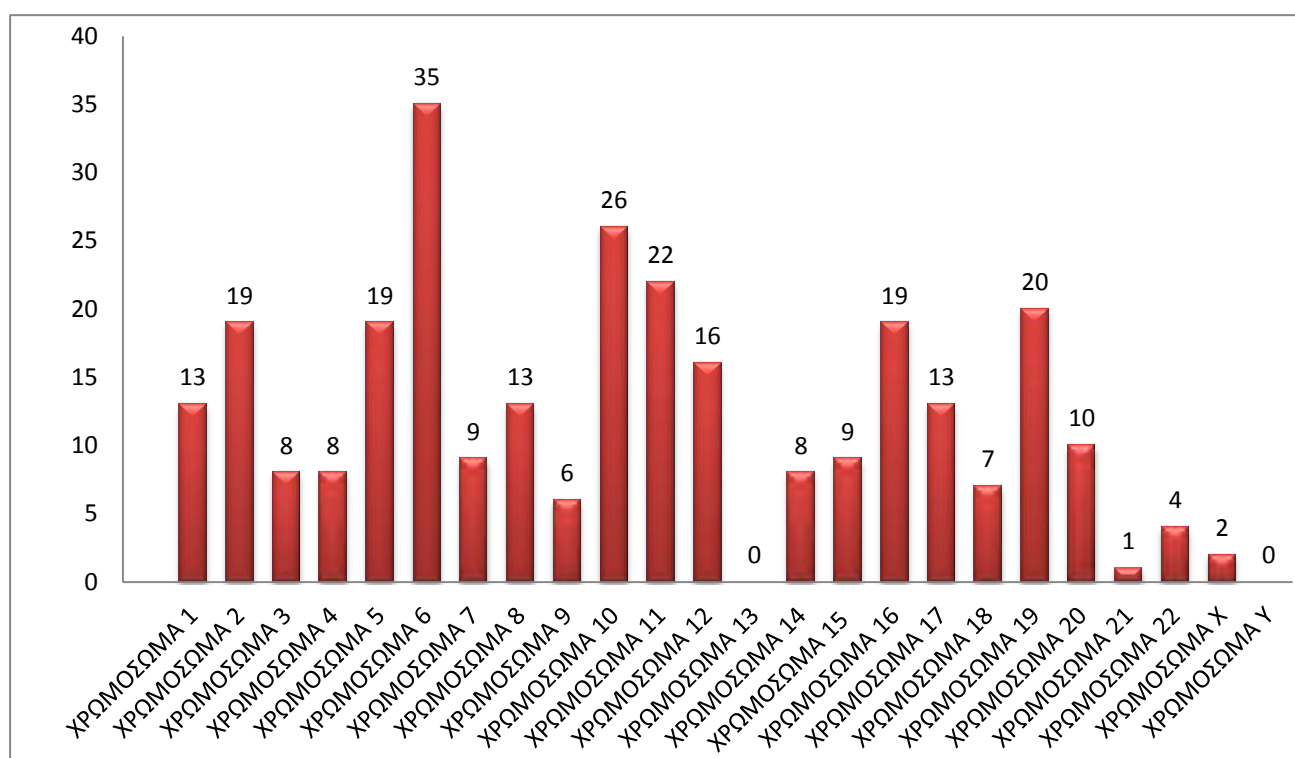
ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 1	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 2	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 3	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 4	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 5	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 6
AGT	ALS2CR12	AGTR1	ARHGAP10	FBXL7	CCDC170
DDX20	BARD1	CHR11	CXCL8	FSTL4	CDKN1A
FCGR1B	CASP8	HMG2P7	EDNRA	GST	ECHDC1
GSTM1	CCDC85A	OGG1	HEL308	HCN1	ESR1
IL10	CTLA4	SLC12A8	LOC729902	ITGA1	LOC105378058
LEPR	CYP1B1	SLC4A7		LOC102723839	LOC134997
MAST2	IL1A	VGLL3		MAP3K1	LTA
MTHFR	IL1B	XPC		MRPS30	PSORS1C1
MTR	LOC101928278			MSH3	RNF146
PTGS2	LOC339778			ROPN1L	SOD2
TRIM45	PHB6			TERT	TAB2
	SLC25A12				TNF
	TNP1				VEGFA
ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 7	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 8	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 9	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 10	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 11	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 12
ABCB1	AGO2	CDKN2B-AS1	ACADSB	ATM	CDKN1B
IGFBP3	ASH2L	LMX1B	ATE1	CCND1	DYRK2
INHBA	CASC21	LOC105376214	C10orf88	GSTP1	GLTP
NOS3	LOC100505718	PAX5	CAMK1D	H19	GNB3
NR	MMP-2	TGFBR1	CXCL12	HRAS	IFNG
PON1	PXMP3	ZNF483	FAS	KIRREL3	IGF1
POR	TG		FGFR2	LOC102724346	LOC105370003
	WRN		ITGB1	LRTOMT	MDM2
			LOC101929475	LSP1	MIR196A2
			PCBD1	MMP1	PIWIL1
			ZMIZ1	MMP3	PTHLH
			ZNF365	NUMA1	VDR
				PGR	
				TNNT3	
ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 14	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 15	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 16	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 17	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 18	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 19
DICER1	ADAMTSL3	C16orf61	ACE	ATP8B1	ANKLE1
ESR2	BLM	CASC16	COX11	DSEL	APOE

HIF1A	CYP19	CMIP	ERBB2	FUSSEL18	BABAM1
RAD51B	CYP1A1	ERCC4	HSD17B1	MBD2	ERCC2
XRCC3	DPP8	NECAB2	STXBP4	TYMS	ICAM5
	RAD51	NQO1	TP53		NLRP11
	RPAP1	RBFOX1			NR2F6
	SMAD6	SULT1A1			TGFB1
		TOX3			TGFB1
					THEM1508
					XPB
					XRCC1
					ZNF577
ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 20	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ 22	ΧΡΩΜΟΣΩΜΑ X			
AURKA	CHEK2	AR			
CYP24A1	COMT	intergenic			
GMEB2	HSCB				
MIR499A	XRCC6				
NCOA3					
SNRPB					
XRN2					



Εικόνα 3.194 Κατανομή των γονιδίων στα χρωμοσώματα

Σε αντίθεση με τα γονίδια, οι περισσότεροι πολυμορφισμοί που βρέθηκαν να έχουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση βρέθηκαν στο χρωμόσωμα 6 και έπειτα στο χρωμόσωμα 10 και στο χρωμόσωμα 11. Στο χρωμόσωμα Y, το οποίο είναι φυλετικό χρωμόσωμα και κληρονομείται από τον αρσενικό πρόγονο στον αρσενικό απόγονο, δεν βρέθηκε κανένα γονίδιο και κανένας πολυμορφισμός.



Εικόνα 3.35 Κατανομή των γονιδιακών πολυμορφισμών (SNPDB) στα χρωμοσώματα.

3.9 Διερεύνηση λειτουργιών των γονιδιακών προϊόντων που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού

3.9.1 Πληροφορίες βιοχημικών μονοπατιών (Pathway information)

Το Biocompendium είναι μια ηλεκτρονική πλατφόρμα ανάλυσης πειραματικών δεδομένων. Τα στατιστικά σημαντικά γονίδια εξετάστηκαν ως προς τη συμμετοχή τους σε βιοχημικά μονοπάτια κατά KEGG. Βρέθηκαν αρκετά μονοπάτια. Παρακάτω παρουσιάζονται αυτά που περιείχαν τα περισσότερα γονίδια.

Πολλά γονίδια παίζουν σημαντικό ρόλο σε διάφορα είδη καρκίνου, όπως της ουροδόχης κύστης, του προστάτη, του πάγκρεας, του δέρματος, του θυρεοειδή, του ενδομητρίου και του πνεύμονα. Επιπλέον, βρέθηκαν 5 γονίδια που ελέγχουν τον μεταβολισμό των ξеноβιοτικών ουσιών μέσω του κυτοχρώματος P450 (Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450). Τα αποτελέσματα αυτά ενισχύουν την άποψη που υπάρχει ότι ο καρκίνος του μαστού εξαρτάται από τη διατροφή (συντηρητικά), το κάπνισμα και τη χορήγηση φαρμάκων (Πίνακας 3.17). Επίσης υπάρχουν γονίδια που εμπλέκονται στην αγγειογένεση, παίζουν ρόλο στον έλεγχο του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και στην αλληλεπίδραση των κυτταροκίνων με τους υποδοχείς τους. Οι κυτταροκίνες είναι πρωτεΐνες που συμμετέχουν στους μηχανισμούς του ανοσοποιητικού συστήματος.

Πίνακας 3.17 Παρουσίαση των γονιδίων σύμφωνα με τα βιοχημικά μονοπάτια

KEGG Pathway Name	CANCER	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450	VEGFF- TGFβ signaling pathway	Innate immune system	Cytokine-cytokine receptor interaction
GENE NAME	CCND1	GSTT1	TGFB1	MAP3K1	TGFB1
	CDKN1B	GSTP1	TGFBR1	CASP8	TGFBR1
	CDKN2B	GSTM1	IFNG	IL1B	CXCL12
	ERBB2	CYP1B1	INHBA	IL8	IFNG
	FGFR2	CYP1A1	SMAD6	TNF	VEGFA
	HIF1A		CDKN2B	PAK3	IL1A
	HRAS		TNF	IFNG	INHBA
	IGF1		PTGS2	KRAS	IL1B
	IL8		VEGFA	IL10	IL10
	ITGB1		KRAS	CTLA4	IL8
	KRAS		NOS3	HRAS	TNF
	MDM2		HRAS	IL1A	
	MMP1				
	MMP2				
	PAK3				
	PTGS2				
	RAD51				
	TGFB1				
	TGFBR1				
	TP53				
	VEGFA				

3.9.2 Μοριακές λειτουργίες των γονιδίων

Από τα 148 στατιστικά σημαντικά γονίδια βρέθηκαν πληροφορίες για τα 126. Από αυτά τα 125 γονίδια αλληλεπιδρούν με άλλες πρωτεΐνες (protein binding), 75 γονίδια έχουν καταλυτική δράση (catalytic activity) και 15 γονίδια δρουν ως διμερή-ομοπολυμερή (identical protein binding).

Πίνακας 3.18 Αριθμός των γονιδίων που σχετίζονται με την κάθε μοριακή λειτουργία

ΜΟΡΙΑΚΕΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ
Protein binding	125
Identical protein binding	15
Catalytic activity	75

3.9.3. Βιολογικές διεργασίες των γονιδίων (Gene Ontology)

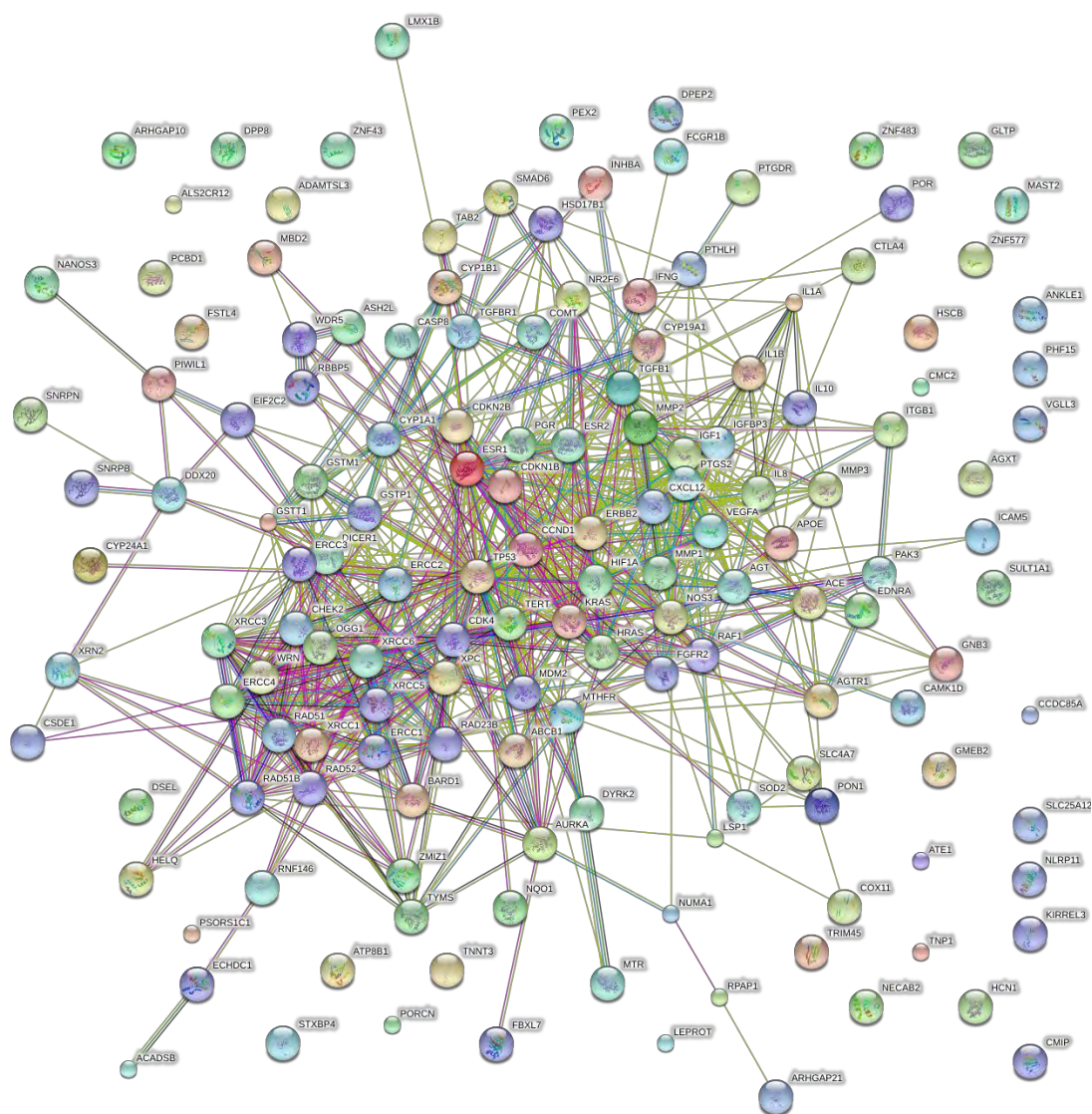
Με τη χρήση του Biocompendium μελετήθηκαν οι σημαντικές βιολογικές διεργασίες των στατιστικά σημαντικών συσχετιζόμενων γονιδίων. Τα περισσότερα γονίδια συμβάλλουν σε μεταβολικές λειτουργίες, στην αναπαραγωγή, στην ανάπτυξη και στην απόκριση σε ερέθισμα.

Πίνακας 3.19 Αριθμός των γονιδίων που σχετίζονται με την κάθε βιολογική διεργασία

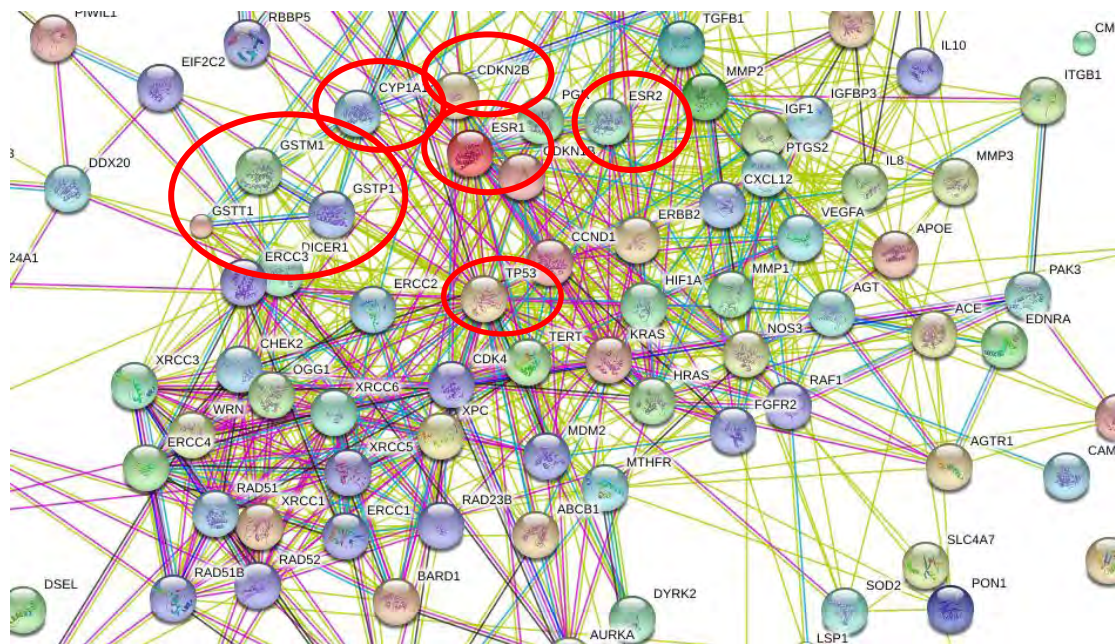
ΒΙΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ	ΑΡΙΘΜΟΣ ΓΟΝΙΔΙΩΝ
Metabolic process	107
Developmental process	62
Response to stimulus	63
Programmed cell death	30
Reproduction	21

3.9.4 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών

Στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, αλλά και άλλων παρόμοιων ασθενειών, σημαντικό ρόλο παίζουν οι αλληλεπιδράσεις των γονιδίων ή οι αλληλεπιδράσεις των πρωτεϊνών τους. Μία προσπάθεια εύρεσης τέτοιων πιθανών αλληλεπιδράσεων φαίνεται παρακάτω, έτσι όπως προέκυψε από το bioCompendium. Το μεγαλύτερο ποσοστό των πρωτεϊνών των γονιδίων που βρέθηκαν σε αυτή την εργασία ότι συσχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού, αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Οι πιο ισχυρές αλληλεπιδράσεις που υπάρχουν μεταξύ των γονιδίων παρουσιάζονται με πιο χοντρή γραμμή. Εκτός από τα γονίδια που αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, βρέθηκαν και πολλά ακόμα που δεν παρουσίασαν καμία αλληλεπίδραση το ένα με το άλλο.



Εικόνα 3.36 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών



Εικόνα 3.37 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ πρωτεϊνών (μεγέθυνση)

Από το πλήθος των γονιδιακών προϊόντων διακρίνουμε τα παρακάτω και σχολιάζουμε τον τρόπο αλληλεπίδρασης και πιθανής συνεργιστικής τους δράσης στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού.

- **TP53** (tumor protein 53): Το γονίδιο TP53 είναι υπεύθυνο για την καταστροφή ενός κυττάρου που δεν λειτουργεί σωστά μέσω κυτταρικής απόπτωσης. Με αυτόν τον τρόπο, καταστέλλεται ο πολλαπλασιασμός του κυττάρου που υπέστη βλάβη στο γονιδίωμά του. Αν το γονίδιο δε δουλεύει με ικανοποιητικούς ρυθμούς, τότε τα κύτταρα τα οποία έπαθαν τη μεγάλη βλάβη του DNA εξακολουθούν να αναπτύσσονται, και έτσι εμφανίζεται ο καρκίνος. Το γονίδιο TP53 παίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία του γονιδιώματος όλων των κυττάρων, εμποδίζει την πέραν του φυσιολογικού ανάπτυξη ενός ιστού, εμποδίζει τη μετάσταση, αλλά σε περίπτωση απώλειας αυτού του γονιδίου αυξάνονται τα βλαστικά κύτταρα στον καρκίνο.
- **ESR1-ESR2** (Estrogen Receptor 1 - Estrogen Receptor 2): Τα γονίδια αυτά κωδικοποιούν μέλη της οικογένειας μεταγραφικών παραγόντων των υποδοχέων οιστρογόνων και της υπερικογένειας των πυρηνικών υποδοχέων. Η πρωτεΐνες αυτές εντοπίζονται στον πυρήνα όπου μπορούν να σχηματίζουν ομοδιμερή ή ένα ετεροδιμερές με τον άλλον υποδοχέα οιστρογόνων. Τα οιστρογόνα και οι υποδοχείς τους είναι απαραίτητα για την ανάπτυξη και την σεξουαλική αναπαραγωγική λειτουργία, αλλά επίσης παίζουν ρόλο και σε άλλους ιστούς όπως το οστό. Οι υποδοχείς των οιστρογόνων συμμετέχουν επίσης σε παθολογικές διεργασίες,

συμπεριλαμβανομένων του καρκίνου του μαστού, του καρκίνου του ενδομητρίου και της οστεοπόρωσης.

- **CYP1A1** (Cytochrome P450, Family 1, Subfamily A, Polypeptide 1): Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί ένα μέλος του κυτοχρώματος P450 της υπεροικογένειας ενζύμων. Οι πρωτεΐνες του κυτοχρώματος P450 είναι μονοοξυγενάσεις και καταλύουν πολλές αντιδράσεις που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των φαρμάκων και τη σύνθεση της χοληστερόλης, των στεροειδών και άλλων λιπιδίων. Αυτή η πρωτεΐνη εντοπίζεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και η έκφρασή της επάγεται από ορισμένους πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, μερικοί από τους οποίους βρίσκονται στον καπνό των τσιγάρων. Τέλος, το γονίδιο αυτό έχει συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.
- **CDKN2B** (Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor 2B): Αυτό το γονίδιο βρίσκεται δίπλα στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο CDKN2A σε μια περιοχή που συχνά μεταλλάσσεται και διαγράφεται σε μια ευρεία ποικιλία όγκων. Αυτό το γονίδιο κωδικοποιεί έναν αναστολέα κινάσης ο οποίος εξαρτάται από την κυκλίνη, που σχηματίζει ένα σύμπλοκο με CDK4 ή CDK6, και αποτρέπει την ενεργοποίηση των κινάσων CDK. Έτσι η κωδικοποιημένη πρωτεΐνη λειτουργεί ως ρυθμιστής της κυτταρικής ανάπτυξης που ελέγχει τον κυτταρικό κύκλο στη φάση G1. Στις ασθένειες που συνδέονται με το γονίδιο CDKN2B περιλαμβάνονται το λέμφωμα του θυρεοειδή αδένος και ο καρκίνος του δέρματος.
- **GSTT1-GSTM1-GSTP1** (Glutathione S-Transferase Theta1 - Glutathione S-Transferase Mu 1 - Glutathione S-Transferase Pi 1) : Οι γλουταθειόνες S-τρανσφεράσες (GSTs) είναι μια οικογένεια ενζύμων που παίζουν σημαντικό ρόλο στην αποτοξίνωση, καταλύοντας την σύζευξη πολλών υδρόφοβων και ηλεκτρονιόφιλων ενώσεις με μειωμένη γλουταθειόνη. Με βάση τις βιοχημικές τους και τις δομικές τους ιδιότητες, οι διαλυτές GSTs κατηγοριοποιούνται σε 5 κύριες κατηγορίες: άλφα, μι, πι, θήτα και ζήτα. Η κατηγορία θήτα περιλαμβάνει τα γονίδια GSTT1 και GSTT2, τα οποία έχουν παρόμοια δομή. Το γονίδιο GSTT1 απουσιάζει από το 38% του πληθυσμού. Η παρουσία ή η απουσία του γονιδίου συμπίπτει με τους φαινότυπους GSTT1 (+) και GSTT1 (-) αντίστοιχα. Το γονίδιο GSTM1 κωδικοποιεί μια S-τρανσφεράση γλουταθειόνης που ανήκει στην κατηγορία M. Η τάξη των ενζύμων M λειτουργούν στην αποτοξίνωση των ηλεκτρόφιλων ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων των καρκινογόνων ουσιών, θεραπευτικών φαρμάκων, περιβαλλοντικών τοξίνων και προϊόντα του οξειδωτικού στρες. Τα γονίδια που κωδικοποιούν την τάξη mu ενζύμων οργάνωνται στο

χρωμόσωμα 1p13.3 και είναι γνωστό ότι είναι εξαιρετικά πολυμορφικά. Αυτές οι γενετικές παραλλαγές μπορούν να αλλάξουν την ευαισθησία ενός ατόμου σε καρκινογόνους παράγοντες και τοξίνες, καθώς επίσης να επηρεάσουν την τοξικότητα και την αποτελεσματικότητα ορισμένων φαρμάκων. Το GSTP1 είναι ένα πολυμορφικό γονίδιο που κωδικοποιεί ενεργά λειτουργικά διαφορετικές πρωτεΐνες που πιστεύεται ότι λειτουργούν στο μεταβολισμό ξενοβιοτικών και παίζει σημαντικό ρόλο στον καρκίνο και άλλες ασθένειες.

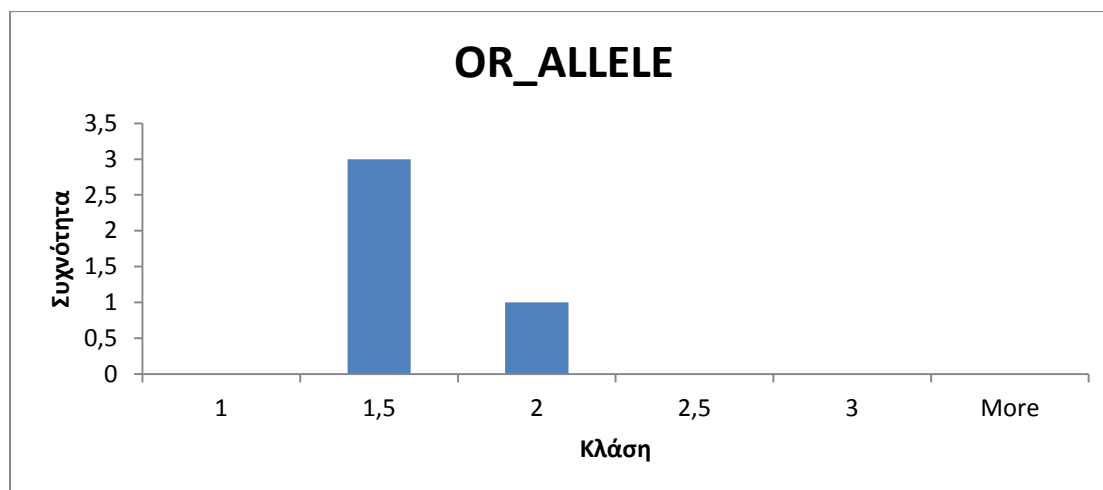
3.10 ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΟΥΣ ΑΝΔΡΕΣ

Από τα 905 άρθρα που βρέθηκαν από την αρχική αναζήτηση, δυο είχαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες και πραγματοποιήθηκαν 5 εγγραφές. Εδώ χρησιμοποιήθηκε μόνο το συνεπικρατές μοντέλο κληρονομικότητας (co-dominant) και τα αποτελέσματα προέρχονταν από GWAS μελέτες που είχαν χρησιμοποιήσει το σταθερό μοντέλο επίδρασης (fixed effects model). Ο πληθυσμός ήταν μεικτός και συγκεκριμένα ήταν 6.937 ασθενείς και 4.080 μάρτυρες.

Πίνακας 3.20 Χρωμοσώματα, γονίδια και πολυμορφισμοί για τον αντρικό καρκίνο του μαστού

CHROMOSOME	GENE	SNPDB
16	TOX3	rs3803662
14	RAD51B	rs1314913
2	intergenic	rs13387042
5	intergenic	rs10941679

Αφού βρέθηκε ο επιπολασμός από το American Cancer Society, υπολογίστηκαν και οι υπόλοιποι μετρητές κινδύνου ώστε να βρεθεί ο συνολικός κίνδυνος. Δηλαδή υπάρχει 39,7% πιθανότητα ένας άντρας να έχει τα παραπάνω γονίδια και πολυμορφισμούς και να νοσήσει.



Εικόνα 3.38 Κατανομή των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες στο συνεπικρατές μοντέλο

Πίνακας 3.21 Υπολογισμός των γονιδίων, της συνολικής συχνότητας αλληλόμορφου κινδύνου, του σχετικού λόγου συμπληρωματικών πιθανοτήτων, του επιπολασμού, του σχετικού κινδύνου και του συνολικού κινδύνου για τους άνδρες

Γονίδια	RAFc	ORc	Risk0	RR	Συνολικός κίνδυνος
2	0,005	3,89	0,01	3,97	39,7%

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ- ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα πτυχιακή εργασία πραγματοποιήθηκε επισκόπηση, συλλογή και ανάλυση δεδομένων που αφορούν τον καρκίνο του μαστού. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο διαδεδομένη ασθένεια μεταξύ των γυναικών, με περίπου 1.000.000 νέα κρούσματα παγκοσμίως κάθε χρόνο.

Για τη διεξαγωγή της συστηματικής ανασκόπησης, περιλήφθησαν 284 άρθρα, από τα οποία χρησιμοποιήθηκαν μόνο τα 175 για την περαιτέρω ανάλυση καθώς μόνο αυτά έδιναν στατιστικά σημαντικές γενετικές συσχετίσεις, σύμφωνα με τα αυστηρά κριτήρια VENICE, έτσι ώστε να αυξηθεί η ισχύς και η αξιοπιστία της επιδημιολογικής μας μελέτης.

Ο αριθμός των συμμετεχόντων στη συγκεκριμένη μελέτη ήταν 3.852.882 γυναίκες ασθενείς και 4.908.960 γυναίκες υγιείς, αριθμοί πολύ μεγαλύτεροι από τον αριθμό των συμμετεχόντων της κάθε επιμέρους μελέτης, που συμπεριλήφθηκε στην εργασία.

Το μοντέλο κληρονομικότητας που παρατηρήθηκε στις περισσότερες αναλύσεις ήταν το συνεπικρατές (co-dominant) ενώ σύμφωνα με τα στατιστικά στοιχεία των τιμών των Odds Ratio, το υπολειπόμενο (recessive) μοντέλο κληρονομικότητας είχε το μεγαλύτερο μέσο όρο τιμών OR. Αυτό σημαίνει πως τα άτομα που είναι ομόζυγα ως προς το υπολειπόμενο αλληλόμορφο, έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσουν την ασθένεια, σε σύγκριση με τα άτομα που δεν είναι.

Τα αποτελέσματα των μελετών που έχουν συνδυαστεί για τον υπολογισμό ενός συγκεντρωτικού αποτελέσματος έχουν μεγάλη ακρίβεια και εγκυρότητα, καθώς στις επιμέρους μελέτες υπήρχε μεγάλη ομοιογένεια. Για αυτό το λόγο στην πλειοψηφία των μελετών εφαρμόστηκε το μοντέλο σταθερής επίδρασης (fixed effects model) που σημαίνει ότι οι οποιεσδήποτε διαφορές μεταξύ των επιμέρους μελετών οφείλονται μόνο στην τύχη.

Εκτός από τον υπολογισμό του συνολικού κινδύνου, υπολογίσαμε και τη συνολική συχνότητα των αλληλομόρφων κινδύνου, δηλαδή τη πιθανότητα να έχει κάποιος όλα τα γονίδια που μελετήθηκαν και επηρεάζουν τη νόσο. Υπολογίστηκε η συνολική συχνότητα αλληλομόρφων κινδύνου για κάθε φυλή ξεχωριστά. Σύμφωνα με το μαθηματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε η πιθανότητα να έχει ένας άνθρωπος που ανήκει στους Λευκούς, όλα τα γονίδια που συσχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού, είναι πάρα πολύ μικρή, $RAF_c = 3,97 \cdot 10^{-26}$. Μετά ακολουθούν οι Ασιάτες με $RAF_c = 5,20 \cdot 10^{-17}$ και ύστερα οι Έγχρωμοι με $RAF_c = 4,36 \cdot 10^{-13}$. Στους πληθυσμούς των Ινδιάνων και της Μέσης Ανατολής βρέθηκε μεγαλύτερη πιθανότητα σε μικρότερο βέβαια πληθυσμό και για πολύ λίγα γονίδια.

Η εταιρία Genekor στην Ελλάδα εξετάζει την ύπαρξη 6 μόνο γονιδίων, ανεξαρτήτως κατηγορίας πληθυσμού και είναι η εταιρία που εξετάζει τα περισσότερα γονίδια. Αντίστοιχα στην Αμερική, η εταιρία Pathway Genomics εξετάζει και αυτή 6 μόνο γονίδια. Όλες οι εταιρίες βασίζονται στην εξέταση των μεταλλάξεων των γονιδίων BRCA1 και BRCA2, καθώς αυτά τα 2 γονίδια θεωρούνται υπεύθυνα για την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, με αποτέλεσμα συχνά να παρέχουν ανακριβείς πληροφορίες. Συγκεκριμένα, βρέθηκαν συνολικά 180 γονίδια που συσχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού. Πιο αναλυτικά, 53 γονίδια βρέθηκαν για τους Λευκούς πληθυσμούς, 28 για τους Έγχρωμους, 44 για τους Ασιάτες και 156 για τους Μεικτούς πληθυσμούς. Όσο περισσότερα είναι τα γονίδια που μελετώνται, τόσο πιο σωστό είναι το ποσοστό πρόβλεψης μιας νόσου.

Στην παρούσα εργασία, έχει ανευρεθεί ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων που έχουν γενετική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού, επομένως υπάρχει πιο αποτελεσματική και πιο ισχυρή διάγνωση και πρόγνωση της εμφάνισης της ασθένειας.

Επιπλέον, διερευνήθηκε σε ποια χρωμοσώματα βρίσκονται τα γονίδια και οι πολυμορφισμοί που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού. Τα περισσότερα γονίδια βρέθηκαν στο χρωμόσωμα 11 ενώ αντίθετα οι περισσότεροι πολυμορφισμοί στο χρωμόσωμα 6. Τα γονίδια **CASC21**, **FGFR2** και **MAP3K1** βρέθηκαν να είναι κοινά στους Ασιάτες, στους Έγχρωμους, στους Λευκούς και στη Μέση Ανατολή, γι αυτό και θεωρούμε πως οφείλουν όλες οι εταιρίες να εξετάζουν και αυτά τα γονίδια τουλάχιστον.

Επίσης μελετήθηκαν ορισμένα γονίδια που σχετίζονται στο υπόβαθρο **BRCA1** θετικό και στο υπόβαθρο **BRCA2** θετικό και παρουσιάζουν σημαντική συσχέτιση, όπως τα **CASC16**, **ESR1** και **TNP**. Μελετήθηκαν ακόμη γονίδια που σχετίζονται σε υπόβαθρο υποδοχέων οιστρογόνων(ER) και σε υπόβαθρο υποδοχέων προγεστερόνης(PR), όπως τα **ASH2L**, **CASC16**, **CASC21**, **CCDC170**, **FGFR2**, **LOC105378058**, **MAP3K1**, **RAD51B**, **SLC4A7**, **TP1** για το ER και τα **CASP8**, **RAD51B** και **TNP1** για το PR.

Η εμμηνόπαυση είναι επίσης σημαντικός παράγοντας που επηρεάζει την εμφάνιση της νόσου, γι αυτό πραγματοποιήθηκε μελέτη πριν την εμμηνόπαυση (premenopausal) και μετά (postmenopausal) και βρέθηκε ότι τα γονίδια **ESR1**, **MTHFR**, **LOC105378058** και **GST** συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά ανεξάρτητα της εμμηνόπαυσιακής κατάστασης. Τα περισσότερα γονίδια και οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί, που βρέθηκαν να σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού, ανιχνεύτηκαν σε γυναίκες που βρίσκονται πριν το στάδιο της εμμηνόπαυσης, δηλαδή σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 45 ετών.

Τα ευρήματα μας συμπίπτουν εν μέρει με την αναφορά της **Genetics Home Reference** για τις μεταλλάξεις στα γονίδια που οφείλονται στην εμφάνιση της νόσου. Η διαφορά είναι ότι η Genetics Home Reference θεωρεί σημαντικά 26 μόνο γονίδια, ενώ από τη μελέτη αυτή προκύπτουν 180 στατιστικά σημαντικά γονίδια, που επηρεάζουν στην εμφάνιση της νόσου.

Πραγματοποιήθηκε επίσης μια σύντομη ανασκόπηση για τον καρκίνο του μαστού στους άνδρες. Δυστυχώς, δεν βρέθηκαν αρκετές μελέτες γιατί είναι σπάνια ασθένεια για τους άνδρες. Στην ανάλυση εδώ, από 6937 άνδρες ασθενείς και 4080 άνδρες υγιείς προέκυψαν τα γονίδια **TOX3** και **RAD51B** με 4 πολυμορφισμούς που παρουσίασαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Ο συνολικός κίνδυνος για τους άνδρες υπολογίστηκε στο 3.98% σε μεικτούς πληθυσμούς. Αρκετά μικρό ποσοστό που ήταν αναμενόμενο καθώς είναι αρκετά σπάνια ασθένεια για τους άνδρες.

Συνοψίζοντας, η ιδιαιτερότητα αυτής της εργασίας στηρίζεται στο γεγονός ότι το μαθηματικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε σε συνδυασμό με την βάση δεδομένων μεγάλης ισχύος που δημιουργήθηκε, αποτελούν ένα ισχυρό και πιο ασφαλές εργαλείο πρόβλεψης για τον καρκίνο του μαστού συνολικά αλλά και σε κάθε πληθυσμιακή ομάδα ξεχωριστά. Με την χρήση του μοντέλου αυτού προτείνεται η εξέταση μεγαλύτερου αριθμού γονιδιακών πολυμορφισμών για την έγκαιρη διάγνωση της προδιάθεσης για εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, σε αντίθεση με τις ήδη υπάρχουσες εταιρείες στις οποίες διερευνάται μόνο ένας μικρός αριθμός γονιδίων και άρα δίνουν πρόβλεψη με μειωμένη ακρίβεια. Ευελπιστούμε ότι η παρούσα μέθοδος πρόβλεψης θα χρησιμοποιηθεί για να συνεισφέρει στην ιατρική έρευνα αλλά και στην πράξη.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. **Λυκάκη Α. Ε** 2009 "Σύγκριση των αποτελεσμάτων της κλινικής εξέτασης της μαστογραφίας της βιοψίας δια λεπτής βελόνης και των προγνωστικών δεικτών σε ογκόμορφες αλλοιώσεις του μαστού " Διδακτορική διατριβή, Παν/μιο Πατρών , Τμήμα Ιατρικής , Σχολή Επιστημών Υγείας, Πανεπιστήμιο Πατρών
2. **ΣΥΡΙΓΟΥ Α., ΓΩΓΟΥ Μ.** 2006 "Πρόληψη καρκίνου του μαστού , στάσεις και γνώσεις των σπουδαστών των ΤΕΙ" Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Επισκεπτών-τριων Υγείας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΤΕΙ Αθηνών
3. **Κανελλοπούλου Α.** 2006 "Μητρικός Θηλασμός" Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Μαιευτικής , Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΤΕΙ Αθηνών
4. **ΔΑΣΚΑΛΑΚΗ Π. Ε., ΚΟΤΤΑΡΑΣ Σ. Ι** 2014 " Αποκατάσταση μετά από μαστεκτομή " Πτυχιακή Εργασία ,Τμήμα Νοσηλευτικής Υγείας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΤΕΙ Θεσσαλονίκης
5. **Κυπριωτάκη Α.,Σταματάκη Σ.,Τοψαχαλίδης Ε.** 2007 "Η έγκαιρη διάγνωση του καρκίνου του μαστού. Η ενημέρωση του πληθυσμού και η συνήθης πρακτική πρόληψης " Πτυχιακή Εργασία, Τμήμα Νοσηλευτικής Υγείας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας, ΤΕΙ Κρήτης
6. **Μαρινάκη Ι. Ε., Νύκταρη Π. Α.** " Καρκίνος του μαστού. Μία σύγχρονη ματιά στην αιτιολογία και ειδικότερα στη συσχέτισή του με την κατανάλωση αλκοόλ ". Τμήμα Διατροφής- Διαιτολογίας, Παράρτημα Σητείας, Σχολή Επαγγελματιών Υγείας και Πρόνοιας , ΤΕΙ Κρήτης
7. **Κορνηλία Αναστασάκου MD, FEBSS (Breast Surgery)** Καρκίνος μαστού: Διάγνωση και θεραπεία του καρκίνου μαστού **Συνέντευξη για τον καρκίνο μαστού στο Channel 9**
<http://www.anastasakou.gr/wmt/index.php?lid=1&pid=11&s=57>
8. **ΘΕΟΔΩΡΟΣ ΛΙΑΚΑΚΟΣ MD, PhD** Μαιευτήρας Χειρουργός Γυναικολόγος - Μαστολόγος <http://www.drliakakos.gr/c>
9. **Ανδρικόπουλος Σ.** " είναι οι καλοήθειες παθήσεις των μαστών", Χειρουργός, Λαπαροσκοπική και Ρομποτική Χειρουργική, Χειρουργική Ογκολογία, Χειρουργική Μαστού και Ενδοκρινών Αδένων και επιστημονικού συνεργάτη του <http://www.iator.gr> [http://www.clickatlife.gr/euzoia/story/6824\(9\)](http://www.clickatlife.gr/euzoia/story/6824(9))
10. **Μπακιρτζόγλου Σ,** Πρόληψη: ορισμοί, προβληματισμοί, υποθέσεις εργασίας Σημειώσεις προς τους δευτεροετείς φοιτητές του μεταπτυχιακού προγράμματος Κλινικής Ψυχολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών.

11. Η μαστεκτομή ως πρόληψη *Ρεπορτάζ: Μαίρη Κατσανοπούλο* Άρθρο στην Ιστοσελίδα

<http://ygeia.tanea.gr/default.asp?pid=8&ct=13&articleID=12195&la=1>
12. **ΠΑΝΑΡΕΤΟΥ Ι. , ΞΕΚΑΛΑΚΗ Ε.** 2000 Εισαγωγή στη Στατιστική σκέψη Τόμος II (Εισαγωγή στις Πιθανότητες και την Στατιστική Συμπερασματολογία) κεφ. 23 Αθήνα 2009-2010
13. **ΤΣΙΑΡΑ Χ., ΠΑΡΑΣΚΕΥΑ Δ., ΠΟΘΑΚΟΣ Π., ΔΗΜΗΤΣΑΣ-ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ Δ, ΝΙΚΟΛΟΠΟΥΛΟΣ Γ.** Περιγραφή της μεθοδολογίας της μετα-ανάλυσης με παράθεση παραδείγματος από το χώρο της περιοδοντολογίας . Στοματολογία 2011,68(2): 63271
14. **Γαλάνης Π.** 2009 Συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση Εφαρμοσμένη Ιατρική Έρευνα
15. What You Need To Know About™ Breast Cancer National Cancer Institute U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES National Institutes of Health
16. **World Cancer Report** 2008, International agency for research on Cancer, World Health organization
17. <http://www.surgeon.gr/articles/karkinos-mastoy-0>
18. **Οικονομοπούλου Π., Κωτσάκης Α. και Κεντεποζίδης Ν.** "Μηχανισμοί αντίστασης στην ορμονοθεραπεία του καρκίνου του μαστού και τρόποι αντιμετώπισης "Ιστοσελίδα τα Νέα της Ογκολογίας
"http://www.neaeope.gr/mixanismoι_antistasis_ormonotherapeia_karkinou_mastou_tropoi_antimetwpisis/"
19. http://www.breastcancer.org/symptoms/diagnosis/hormone_status
20. **Κωνσταντινίδης Π.Ι. και Ντουράκης Σ.Π.,** 2013 Ο ρόλος των κυτταροκινών στη χρόνια ηπατίτιδα C. Archives of Hellenic medicine

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Πίνακας 6.1 Πίνακας συχνοτήτων για τους συγγραφείς με την εκτέλεση της εντολής tab author στο Stata

AUTHOR	Freq.	Percent	Cum.
A. Cecile J. W. Janssens	3	0.36	0.36
Aiko Sueta	15	1.80	2.16
Annegien Broeks	45	5.41	7.57
Antonis C. Antoniou	22	2.64	10.22
Badan Schrawat	6	0.72	10.94
Bang-shun He	3	0.36	11.30
Ben Zhang	44	5.29	16.59
Bert Gold	6	0.72	17.31
Bo Xi	4	0.48	17.79
Carolyn M. Hutter	3	0.36	18.15
Chao Shen	2	0.24	18.39
Chen Mao	2	0.24	18.63
Cheng Lu	2	0.24	18.87
Chengwen Chen	2	0.24	19.11
Chenyou Jia	2	0.24	19.35
Chibo Liu	1	0.12	19.47
Christopher A Haiman	2	0.24	19.71
Chuan Liu	1	0.12	19.83
Chun Zhang	3	0.36	20.19
Chunbo Tang	2	0.24	20.43
Chunyan He	33	3.97	24.40
Clare Turnbull	12	1.44	25.84
Da-Peng Ding	3	0.36	26.20
Dae Sik Yang	1	0.12	26.32
Dai-Hua Fang	1	0.12	26.44
Dan Liu	2	0.24	26.68
Darya Prokofyeva	1	0.12	26.80
Dezheng Huo	3	0.36	27.16
Douglas F. Easton	11	1.32	28.49
E Zintzaras	1	0.12	28.61
Edward A.Ruiz-Narv?ez	3	0.36	28.97
Elias Zintzaras	2	0.24	29.21
Elizabeth M.Azzato	10	1.20	30.41
Fang Chen	11	1.32	31.73
Fang Fang	2	0.24	31.97
Fang Wang	1	0.12	32.09

AUTHOR	Freq.	Percent	Cum.
Haixin Li	9	1.08	34.37
Helen Warren1	2	0.24	34.62
Hong Wang	14	1.68	36.30
Hongtao Cheng	2	0.24	36.54
Hua Gong	1	0.12	36.66
Hua Zhong	13	1.56	38.22
Hui Lee	3	0.36	38.58
Huihua Li	3	0.36	38.94
Hyuna Sung	8	0.96	39.90
Hyung-cheol Kim	29	3.49	43.39
Jae Woong Sull	1	0.12	43.51
Jian Zhang	4	0.48	43.99
Jianbo Wang	1	0.12	44.11
Jiaping Chen	1	0.12	44.23
Jing Cui	1	0.12	44.35
Jing Han	4	0.48	44.83
Jingmei Li	6	0.72	45.55
Jingxuan Shan	5	0.60	46.15
Jirong Long	32	3.85	50.00
Jonine D. Figueroa	20	2.40	52.40
Julie R Palmer	8	0.96	53.37
Jun Wang	3	0.36	53.73
June Yang	1	0.12	53.85
Kai Wang	1	0.12	53.97
Kathleen M. Egan,	2	0.24	54.21
Ke-Da Yu	2	0.24	54.45
K. P.Economopoulos	3	0.36	54.81
Kristen N. Stevens	7	0.84	55.65
Kusheng Wu	3	0.36	56.01
LI-Xin Qiu	5	0.60	56.61
Lei Yao	1	0.12	56.73
Li Shen	1	0.12	56.85
Li-Wen Li	7	0.84	57.69
Li-Xin Qiu	6	0.72	58.41
Li-qiang Wang	4	0.48	58.89
Lin Liu	2	0.24	59.13

Feng Wang	2	0.24	32.33
Feng Wei	1	0.12	32.45
Fergus J. Couch	3	0.36	32.81
Geling Liu	1	0.12	32.93
Guilherme Francisco	1	0.12	33.05
Haiming Sun	2	0.24	33.29

Lin Tang	1	0.12	59.25
Lin-Bo Gao	3	0.36	59.62
Liping Zhou	7	0.84	60.46
Liwa Yu	3	0.36	60.82
Lu Xu	1	0.12	60.94
M. Chan	19	2.28	63.22

AUTHOR	Freq.	Percent	Cum.
Maria A.Loizidou	2	0.24	63.46
Maya Ghoussaini	3	0.36	63.82
Mia M. Gaudet	4	0.48	64.30
Min-Bin Chen	4	0.48	64.78
Miriam S.Udler	8	0.96	65.75
Montserrat Garcia-Closas	23	2.76	68.51
Mostafa Saadat	4	0.48	68.99
Na Wang	1	0.12	69.11
Ni Li	1	0.12	69.23
Niall Mcinerny	3	0.36	69.59
Noel Pabalan	5	0.60	70.19
Nuria Bonifaci	1	0.12	70.31
Pei-Hua Lu	3	0.36	70.67
Ping Chen	1	0.12	70.79
Ping Zhou	1	0.12	70.91
Qiang Huang	2	0.24	71.15
Qiuyin Cai	7	0.84	72.00
R. L. Milne	7	0.84	72.84
Rebecca Hein	18	2.16	75.00
Roger L.Milne	4	0.48	75.48
Ru-Yan Liao	1	0.12	75.60
Sang-Ah Lee	1	0.12	75.72
Sharon E. Johnatty	1	0.12	75.84
Sihua Peng	42	5.05	80.89
Simon N.Stacey	41	4.93	85.82
Su Lu	4	0.48	86.30
Sumin Wang	1	0.12	86.42
Theodoros N. Sergentanis	4	0.48	86.90
Tian Tian	1	0.12	87.02
Tian-Biao Zhou	1	0.12	87.14

AUTHOR	Freq.	Percent	Cum.
Wei Chen	3	0.36	89.42
Wei Xu	1	0.12	89.54
Wei Zheng	15	1.80	91.35
Wei Zhu	1	0.12	91.47
Weiguang Yuan	2	0.24	91.71
Weisheng Shen	3	0.36	92.07
Weiyang Tao	3	0.36	92.43
Wensen Chen	3	0.36	92.79
Wonshik Han	5	0.60	93.39
Xiangyu Ma	1	0.12	93.51
Xianshu Wang	20	2.40	95.91
Xiao-Feng He	5	0.60	96.51
Xiaojing Sheng	1	0.12	96.63
Xiaowei Qi	2	0.24	96.87
Xing-Xing Chen	2	0.24	97.12
Yadav Sapkota	5	0.60	97.72
Yan-Lei Pei	3	0.36	98.08
Yang Wang	1	0.12	98.20
Yanlei Ma	1	0.12	98.32
Yawei Zhang	1	0.12	98.44
YiYi Sun	2	0.24	98.68
Ying Huang	1	0.12	98.80
Yong-qiang Wang	2	0.24	99.04
Yongdong Jiang	1	0.12	99.16
Yonggang Zhang,	1	0.12	99.28
Yongsheng Huang	1	0.12	99.40
YouJin Hao	1	0.12	99.52
Yu Yang	1	0.12	99.64
Zhanwei Wang	1	0.12	99.76
Zheng Hu	1	0.12	99.88

Timothy R.Rebbeck	6	0.72	87.86
Tomas Kirchhoff	3	0.36	88.22
Tongfeng Zhao	1	0.12	88.34
Tsogzolmaa Dorjgochoo	6	0.72	89.06

Zhizhong Zhang	1	0.12	100.00
Total	832	100.00	

Πίνακας 6.2 Πίνακας συχνοτήτων για τις μελέτες με την εκτέλεση της εντολής *tab type*

type	Freq.	Percent	Cum.
GWAS	451	54.21	54.21
GWAS-replication	37	4.45	58.65
meta-analysis	338	40.63	99.28
pooled analysis	6	0.72	100.00
Total	832	100.00	

Πίνακας 6.3 Πίνακας συχνοτήτων για τις μεθόδους που αναφέρθηκαν με την εκτέλεση της εντολής *tab method*

METHOD	Freq.	Percent	Cum.
both	9	1.08	1.08
fixed	670	80.53	81.61
random	153	18.39	100.00
Total	832	100.00	

Πίνακας 6.4 Πίνακας συχνοτήτων για τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν με την εκτέλεση της εντολής *tab method used*

METHOD USED	Freq.	Percent	Cum.
fixed	675	81.13	81.13
random	157	18.87	100.00
Total	832	100.00	

Πίνακας 6.5 Πίνακας συχνοτήτων για το μοντέλο κληρονομικότητας με την εκτέλεση της εντολής *tab model*

MODEL	Freq.	Percent	Cum.
co-dominant	642	77.35	77.35
dominant	130	15.66	93.01
recessive	60	7.21	100.00
Total	832	100.00	

Πίνακας 6.6 Πίνακας συχνοτήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το επικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής *tab bias_dom*

BIAS_DOM	Freq.	Percent	Cum.
Non Reported	120	77.42	77.42
Reported	35	22.58	100.00
Total	155	100.00	

Πίνακας 6.7 Πίνακας συχνοτήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το συνεπικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής *tab bias_allele*

BIAS_ALLELE	Freq.	Percent	Cum.
Non Reported	671	95.31	95.31
Reported	33	4.69	100.00
Total	704	100.00	

Πίνακας 6.8 Πίνακας συχνотήτων για το σφάλμα δημοσίευσης για το υπολειπόμενο μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής *tab bias_rec*

BIAS_REC	Freq.	Percent	Cum.
Non Reported	114	83.82	83.82
Reported	22	16.18	100.00
Total	136	100.00	

Πίνακας 6.9 Πίνακας συχνотήτων για τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το επικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής *tab cum_dom*

CUM_DOM	Freq.	Percent	Cum.
Non Reported	129	83.23	83.23
Reported	26	16.77	100.00
Total	155	100.00	

Πίνακας 6.10 Πίνακας συχνотήτων για τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το υπολειπόμενο μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής *tab cum_rec*

CUM_REC	Freq.	Percent	Cum.
Non Reported	117	86.03	86.03
Reported	19	13.97	100.00
Total	136	100.00	

Πίνακας 6.11 Πίνακας συχνотήτων για τη διεξαγωγή αθροιστικής μετα-ανάλυσης για το συνεπικρατές μοντέλο με την εκτέλεση της εντολής *tab cum_dom*

CUM_ALLELE	Freq.	Percent	Cum.
Non Reported	672	95.45	95.45
Reported	32	4.55	100.00
Total	704	100.00	

Πίνακας 6.12 Πίνακας συχνοτήτων για τα χρωμοσώματα με την εκτέλεση της εντολής *tab chromosome*

CHROMOSOME	Freq.	Percent	Cum.
1	44	5.29	5.29
10	117	14.08	19.37
11	70	8.42	27.92
12	23	2.77	30.69
14	32	3.85	34.54
15	13	1.56	36.10
16	74	8.90	45.01
17	27	3.25	48.26
18	8	0.96	49.22
19	45	5.42	54.63
2	48	5.78	60.41
20	13	1.56	61.97
21	1	0.12	62.09
22	6	0.72	62.82
3	26	3.01	65.82
4	11	1.32	67.15
5	65	7.82	74.97
6	133	16.00	90.97
7	15	1.81	92.78
8	45	5.42	98.19
9	13	1.56	99.76
X	2	0.24	100.00
Total	831	100.00	

Πίνακας 6.13 Πίνακας συχνοτήτων για τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής *tab race2*. Στην τελική κατανομή το Overall και Overall (Mixed) θεωρήθηκαν το ίδιο.

RACE(2)	Freq.	Percent	Cum.
Asian	134	16.11	16.11
Black	51	6.13	22.24
Indian	2	0.24	22.48
Middle East	5	0.60	23.08
Overall	165	19.83	42.91
Overall (mixed)	327	39.30	82.21
White	148	17.79	100.00
Total	832	100.00	

Πίνακας 6.14 Πίνακας συχνοτήτων για τα γονίδια με την εκτέλεση της εντολής tab gene

GENE	Freq	Percent	Cum.
ABCB1	3	0.36	0.36
ACADSB	1	0.12	0.48
ACE	2	0.24	0.72
ADAMTSL3	1	0.12	0.84
AGO2	2	0.24	1.08
AGT	1	0.12	1.20
AGTR1	1	0.12	1.32
ALS2CR12	1	0.12	1.44
ANKLE1	5	0.60	2.04
APOE	1	0.12	2.16
AR	1	0.12	2.28
ARHGAP10	1	0.12	2.40
ASH2L	3	0.36	2.76
ATE1	1	0.12	2.88
ATM	7	0.84	3.73
ATP8B1	1	0.12	3.85
AURKA	3	0.36	4.21
BABAM1	5	0.60	4.81
BARD1	1	0.12	4.93
BLM	1	0.12	5.05
C10orf88	1	0.12	5.17
C16orf61	1	0.12	5.29
CAMK1D	1	0.12	5.41
CASC16	39	4.69	10.10
CASC21	30	3.61	13.70
CASP8	10	1.20	14.90
CCDC170	32	3.85	18.75
CCDC85A	1	0.12	18.87
CCND1	5	0.60	19.47
CDKN1A	1	0.12	19.59
CDKN1B	1	0.12	19.71
CDKN2B-AS1	3	0.36	20.07
CHEK2	3	0.36	20.43
CHR11	1	0.12	20.55
CMIP	1	0.12	20.67
COMT	1	0.12	20.79

GENE	Freq	Percent	Cum
COX11	6	0.72	21.51
CTLA4	3	0.36	21.87
CXCL12	4	0.48	22.36
CXCL8	3	0.36	22.72
CYP19	1	0.12	22.84
CYP1A1	2	0.24	23.08
CYP1B1	1	0.12	23.20
CYP24A1	3	0.36	23.56
DDX20	1	0.12	23.68
DICER1	1	0.12	23.80
DPP8	1	0.12	23.92
DSEL	1	0.12	24.04
DYRK2	1	0.12	24.16
ECHDC1	2	0.24	24.40
EDNRA	1	0.12	24.52
ERBB2	4	0.48	26.32
ERCC2	7	0.84	27.16
ERCC4	3	0.36	27.52
ESR1	16	1.92	29.45
ESR2	1	0.12	29.57
FAS	1	0.12	29.69
FBXL7	1	0.12	29.81
FCGR1B	2	0.24	30.05
FGFR2	90	10.82	40.87
FSTL4	1	0.12	40.99
FUSSEL18	1	0.12	41.11
GLTP	1	0.12	41.23
GMEB2	1	0.12	41.35
GNB3	1	0.12	41.47
GST	7	0.84	42.31
GSTM1	3	0.36	42.67
GSTP1	3	0.36	43.03
GSTT1	3	0.36	43.39
H19	2	0.24	43.63
HCN1	3	0.36	43.99

GENE	Freq	Percent	Cum.
IGF1	2	0.24	45.55
IGFBP3	3	0.36	45.91
IL10	1	0.12	46.03
IL1A	1	0.12	46.15
IL1B	1	0.12	46.27
INHBA	2	0.24	46.51
ITGA1	1	0.12	46.63
ITGB1	1	0.12	46.75
KIRREL3	1	0.12	46.87
LEPR	8	0.96	47.84
LMX1B	1	0.12	47.96
LOC100505718	1	0.12	48.08
LOC101928278	2	0.24	48.32
LOC101929475	1	0.12	48.44
LOC102723839	5	0.60	49.04
LOC102724346	1	0.12	49.16
LOC105370003	1	0.12	49.28
LOC105376214	5	0.60	49.88
LOC105378058	58	6.97	56.85
LOC134997	1	0.12	56.97
LOC339778	1	0.12	57.09
LOC729902	1	0.12	57.21
LRTOMT	1	0.12	57.33
LSP1	25	3.00	60.34
LTA	1	0.12	60.46
MAP3K1	30	3.61	64.06
MAST2	1	0.12	64.18
MBD2	2	0.24	64.42
MDM2	2	0.24	64.66
MIR196A2	5	0.60	65.26
MIR499A	3	0.36	65.62
MMP-2	1	0.12	65.75
MMP1	1	0.12	65.87
MMP3	1	0.12	65.99
MRPS30	12	1.44	67.43
MSH3	1	0.12	67.55
MTHFR	12	1.44	68.99
TAB2	1	0.12	81.13
TERT	4	0.48	81.61

GENE	Freq	Percent	Cum.
MTR	1	0.12	69.11
MnSOD	1	0.12	69.23
NCOA3	1	0.12	69.35
NECAB2	1	0.12	69.47
NLRP11	1	0.12	69.59
NOS3	2	0.24	69.83
NQO1	2	0.24	70.07
NR	1	0.12	70.19
NR2F6	1	0.12	70.31
NUMA1	1	0.12	70.43
OGG1	1	0.12	70.55
PAX5	1	0.12	70.67
PCBD1	1	0.12	70.79
PGR	2	0.24	71.03
PHB6	1	0.12	71.15
PHF15	1	0.12	71.27
PIWIL1	1	0.12	71.39
PON1	3	0.36	71.75
POR	1	0.12	71.87
PSORS1C1	1	0.12	72.00
PTGS2	2	0.24	72.24
PTHLH	2	0.24	72.48
PXMP3	2	0.24	72.72
RAD51	4	0.48	73.20
RAD51B	17	2.04	75.24
RBFOX1	1	0.12	75.36
RNF146	8	0.96	76.32
ROPN1L	2	0.24	75.24
RPAP1	1	0.12	76.68
SLC12A8	1	0.12	76.80
SLC25A12	1	0.12	76.92
SLC4A7	17	2.04	78.97
SMAD6	2	0.24	79.21
SNRPB	1	0.12	79.33
SOD2	1	0.12	79.45
STXBP4	7	0.84	80.29
SULT1A1	6	0.72	81.01
VEGFA	1	0.12	90.14
VGLL3	2	0.24	90.38

TG	3	0.36	81.97
TGFB1	4	0.48	82.45
TGFBR1	2	0.24	82.69
TMEM1508	1	0.12	82.81
TNF	7	0.84	83.65
TNNT3	2	0.24	83.89
TNP1	18	2.16	86.06
TOX3	20	2.40	88.46
TP53	6	0.72	89.18
TRIM45	1	0.12	89.30
TYMS	2	0.24	89.54
VDR	4	0.48	90.02

WRN	1	0.12	90.50
XPC	1	0.12	90.62
XPD	2	0.24	90.87
XRCC1	11	1.32	92.19
XRCC3	12	1.44	93.63
XRCC6	1	0.12	93.75
XRN2	1	0.12	93.87
ZMIZ1	6	0.72	94.59
ZNF365	7	0.84	95.43
ZNF483	2	0.24	95.67
ZNF577	3	0.36	96.03
Total	832	100.00	

Πίνακας 6.15 Ταξινόμηση των γονιδίων ανά φυλή.

ASIAN	BLACK	WHITE	INDIANS	MIDDLE EAST
ACADSB	ACE	ABCB1	ATM	CASC21
AURKA	ANKLE1	AGT	TP53	FGFR2
C10orf88	ATM	AGTR1		MAP3K1
CASC16	BABAM1	APOE		TOX3
CASC21	CASC16	ATM		
CASP8	CASC21	AURKA		
CCDC170	CCDC170	BLM		
CCND1	CXCL8	CASC16		
CDKN1B	ERBB2	CASC21		
CTLA4	ERCC2	CASP8		
CXCL12	ERCC4	CCDC170		
CXCL8	FGFR2	CCND1		
CYP19	LEPR	CDKN1A		
CYP1A1	LOC102724346	CHEK2		
CYP24A1	LOC105376214	COMT		
ERBB2	LOC105378058	CXCL12		
ERCC2	LSP1	ECHDC1		
ESR1	MAP3K1	ERCC4		
FGFR2	MRPS30	ESR1		
GST	TERT	FGFR2		
GSTM1	TNF	GST		
GSTP1	TNP1	GSTT1		
GSTT1	XPD	HRAS		
HRAS	XRCC1	HSD17B1		

LEPR	ZMIZ1	LOC100505718		
LOC102723839	intergenic	LOC105378058		
LOC105378058		LRTOMT		
LSP1		LSP1		
LTA		MAP3K1		
MAP3K1		MMP1		
MDM2		MMP3		
MRPS30		MTHFR		
MTHFR		MTR		
RNF146		NQO1		
SLC4A7		NUMA1		
SULT1A1		OGG1		
TG		PGR		
TOX3		PHB6		
VDR		RAD51		
XRCC1		RBFOX1		
XRCC3		RNF146		
ZMIZ1		SLC4A7		
ZNF365		STXBP4		
intergenic		TGFB1		
		TNF		
		TNP1		
		TP53		
		TYMS		
		VDR		
		XRCC1		
		XRCC3		
		intergenic		

Πίνακας 6.16 Ταξινόμηση γονιδίων ανά φυλή. Ανάλογα με τα χρώματα παρατηρούνται ποιά γονίδια είναι κοινά σε ποιές φυλές

ASIAN	BLACK	WHITE	INDIANS	MIDDLE EAST
ACADSB	ACE	ABCB1	ATM	CASC21
AURKA	ANKLE1	AGT	TP53	FGFR2
C10orf88	ATM	AGTR1		MAP3K1
	BABAM1	APOE		TOX3
CASC16	CASC16	ATM		
CASC21	CASC21	AURKA		
CASP8		BLM		
CCDC170	CCDC170	CASC16		
CCND1		CASC21		
CDKN1B	CXCL8	CASP8		
CTLA4	ERBB2	CCDC170		
CXCL12	ERCC2	CCND1		
CXCL8	ERCC4	CDKN1A		
CYP19	FGFR2	CHEK2		
CYP1A1	LEPR	COMT		
CYP24A1	LOC102724346	CXCL12		
ERBB2	LOC105376214	ECHDC1		
ERCC2	LOC105378058	ERCC4		
ESR1	LSP1	ESR1		
FGFR2	MAP3K1	FGFR2		
GST	MRPS30	GST		
GSTM1	TERT	GSTT1		
GSTP1	TNF	HRAS		
GSTT1	TNP1	HSD17B1		
HRAS	XPB	LOC100505718		
LEPR	XRCC1	LOC105378058		
LOC102723839	ZMIZ1	LRTOMT		
LOC105378058		LSP1		
LSP1		MAP3K1		
LTA		MMP1		
MAP3K1		MMP3		
MDM2		MTHFR		
MRPS30		MTR		
MTHFR		NQO1		
RNF146		NUMA1		
SLC4A7		OGG1		

SULT1A1		PGR		
TG		PHB6		
TOX3		RAD51		
VDR		RBFOX1		
XRCC1		RNF146		
XRCC3		SLC4A7		
ZMIZ1		STXBP4		
ZNF365		TGFB1		
		TNF		
		TNP1		
		TP53		
		TYMS		
		VDR		
		XRCC1		
		XRCC3		

Πίνακας 6.17 Πίνακας συχνοτήτων για τους πολυμορφισμούς με την εκτέλεση της εντολής *tab snpdb*

SNPDB	Freq	Percent	Cum.
rs10035564	1	0.12	0.12
rs10069690	3	0.37	0.49
rs1011970	3	0.37	0.86
rs10169372	2	0.24	1.10
rs10262966	1	0.12	1.22
rs1038304	1	0.12	1.34
rs10411161	2	0.24	1.59
rs1042522	4	0.49	2.08
rs1042838	1	0.12	2.20
rs1045485	7	0.86	3.06
rs1045642	2	0.24	3.30
rs10479046	1	0.12	3.42
rs1047972	1	0.12	3.55
rs1048108	1	0.12	3.67
rs10483813	12	1.47	5.13
rs10484919	1	0.12	5.26

SNPDB	Freq	Percent	Cum.
rs11591508	1	0.12	13.57
rs11614913	5	0.61	14.18
rs11668344	1	0.12	14.30
rs121912703	1	0.12	14.43
rs121913016	1	0.12	14.55
rs1219648	23	2.81	17.36
rs121965088	1	0.12	17.48
rs12355688	1	0.12	17.60
rs12432281	1	0.12	17.73
rs12443621	3	0.37	18.09
rs12461110	1	0.12	18.22
rs1250009	1	0.12	18.34
rs12570116	1	0.12	18.46
rs12628	3	0.37	18.83
rs12652447	1	0.12	18.95
rs12662670	14	1.71	20.66

rs10485627	1	0.12	5.38
rs1048635	1	0.12	5.50
rs104893956	2	0.24	5.75
rs1048943	2	0.24	5.99
rs10510102	1	0.12	6.11
rs10515083	2	0.24	6.36
rs1052133	1	0.12	6.48
rs1056538	1	0.12	6.60
rs1056836	1	0.12	6.72
rs10736303	1	0.12	6.85
rs10771399	3	0.37	7.21
rs1078806	1	0.12	7.33
rs1079866	2	0.24	7.58
rs10822013	2	0.24	7.82
rs10848087	1	0.12	7.95
rs10878640	1	0.12	8.07
rs10902845	1	0.12	8.19
rs1092913	2	0.24	8.44
rs10941679	6	0.73	9.17
rs10980926	2	0.24	9.41
rs10995190	3	0.37	9.78
rs1111481	1	0.12	9.90
rs11200014	4	0.49	10.39
rs11249433	15	1.83	12.22
rs1137100	1	0.12	12.35
rs1137101	7	0.86	13.20
rs1143627	1	0.12	13.33
rs11549467	1	0.12	13.45
rs17299684	1	0.12	31.42
rs17468277	1	0.12	31.54
rs17561	1	0.12	31.66
rs17827708	1	0.12	31.78
rs17879961	3	0.37	32.15
rs1799750	1	0.12	32.27
rs1799793	4	0.49	32.76
rs1799794	2	0.24	33.01
rs1799796	1	0.12	33.13
rs1800053	1	0.12	33.25
rs1800057	1	0.12	33.37

rs12665607	4	0.49	21.15
rs1292011	1	0.12	21.27
rs12922061	1	0.12	21.39
rs12947788	1	0.12	21.52
rs12951053	1	0.12	21.64
rs13000023	1	0.12	21.76
rs13124167	1	0.12	21.88
rs13181	4	0.49	22.37
rs13187289	1	0.12	22.49
rs13250873	1	0.12	22.62
rs13281615	26	3.18	25.79
rs13387042	20	2.44	28.24
rs13393577	1	0.12	28.36
rs1346044	1	0.12	28.48
rs1398217	1	0.12	28.61
rs1429142	1	0.12	28.73
rs1466445	1	0.12	28.85
rs1533802	1	0.12	28.97
rs1556459	1	0.12	29.10
rs1562430	2	0.24	29.34
rs16886165	4	0.49	29.83
rs16917302	2	0.24	30.07
rs16948322	2	0.24	30.32
rs1695	3	0.37	30.68
rs16955329	2	0.24	30.93
rs17264185	1	0.12	31.05
rs17268785	1	0.12	31.17
rs17296289	1	0.12	31.30
rs2287079	1	0.12	48.90
rs2292326	1	0.12	49.02
rs2297381	1	0.12	49.14
rs231775	3	0.37	49.51
rs2363956	3	0.37	49.88
rs2380205	2	0.24	50.12
rs2420946	7	0.86	50.98
rs2430561	1	0.12	51.10
rs2517388	3	0.37	51.47
rs25487	4	0.49	51.96
rs2571236	1	0.12	52.08

rs1800057	1	0.12	33.37
rs1800124	3	0.37	33.74
rs1800469	1	0.12	33.86
rs1800470	4	0.49	34.35
rs1800566	2	0.24	34.60
rs1800629	6	0.73	35.33
rs1800896	1	0.12	35.45
rs1801132	3	0.37	35.82
rs1801133	12	1.47	37.29
rs1801157	4	0.49	37.78
rs1801201	3	0.37	38.14
rs1801270	1	0.12	38.26
rs1801320	4	0.49	38.75
rs1801516	4	0.49	39.24
rs180200	3	0.37	39.61
rs1805087	1	0.12	39.73
rs1878583	1	0.12	39.85
rs1981867	1	0.12	39.98
rs20417	1	0.12	40.10
rs2046210	43	5.26	45.35
rs2046211	2	0.24	45.60
rs2048672	1	0.12	45.72
rs2066827	1	0.12	45.84
rs2067980	1	0.12	45.97
rs2070744	2	0.24	46.21
rs2107425	2	0.24	46.45
rs2180341	6	0.73	47.19
rs2214102	1	0.12	47.31
rs2227934	1	0.12	47.43
rs2230782	1	0.12	47.56
rs2234693	3	0.37	47.92
rs2234767	1	0.12	48.04
rs2234997	1	0.12	48.17
rs2267437	1	0.12	48.29
rs2273535	2	0.24	48.53
rs2279744	2	0.24	48.78
rs3754025	1	0.12	64.91
rs3757318	1	0.12	65.04
rs3803662	35	4.28	69.32

rs2571236	1	0.12	52.08
rs26279	1	0.12	52.20
rs267604494	4	0.49	52.69
rs267605526	7	0.86	53.55
rs2697705	1	0.12	53.67
rs2787487	2	0.24	53.91
rs281439	1	0.12	54.03
rs2823093	1	0.12	54.16
rs283720	2	0.24	54.40
rs2853669	1	0.12	54.52
rs2854744	3	0.37	54.89
rs28934604	2	0.24	55.13
rs2981522	1	0.12	55.26
rs2981575	1	0.12	55.38
rs2981578	5	0.61	55.99
rs2981579	10	1.22	57.21
rs2981582	38	4.65	61.86
rs30099	1	0.12	61.98
rs3018301	1	0.12	62.10
rs3020314	1	0.12	62.22
rs3025039	1	0.12	62.35
rs3025058	1	0.12	62.47
rs3094663	1	0.12	62.59
rs3104793	1	0.12	62.71
rs3112572	1	0.12	62.84
rs3112623	1	0.12	62.96
rs311499	1	0.12	63.08
rs334354	1	0.12	63.20
rs3387042	1	0.12	63.33
rs346431799	1	0.12	63.45
rs352457	1	0.12	63.57
rs3676742	1	0.12	63.69
rs3734804	1	0.12	63.81
rs3734805	4	0.49	64.30
rs3745185	1	0.12	64.43
rs3746444	3	0.37	64.79
rs662	2	0.24	82.27
rs664677	1	0.12	82.40
rs6723097	1	0.12	82.52

rs3817198	25	3.06	72.37
rs3829849	1	0.12	72.49
rs3834129	2	0.24	72.74
rs3848562	1	0.12	72.86
rs4041245	1	0.12	72.98
rs4073	3	0.37	73.35
rs4074770	1	0.12	73.47
rs4291	1	0.12	73.59
rs4415084	5	0.61	74.21
rs4529739	1	0.12	74.33
rs4660891	1	0.12	74.45
rs4666451	2	0.24	74.69
rs4680	1	0.12	74.82
rs4693089	1	0.12	74.94
rs471767	1	0.12	75.06
rs4760658	1	0.12	75.18
rs4784220	1	0.12	75.31
rs4784227	5	0.61	75.92
rs4808611	1	0.12	76.04
rs4880	2	0.24	76.28
rs4973768	17	2.08	78.36
rs4986938	1	0.12	78.48
rs514802	1	0.12	78.61
rs5186	1	0.12	78.73
rs5275	1	0.12	78.85
rs5443	1	0.12	78.97
rs6005863	1	0.12	79.10
rs603965	3	0.37	79.46
rs6091822	1	0.12	79.58
rs609275	1	0.12	79.71
rs6097809	1	0.12	79.83
rs6138178	1	0.12	79.95
rs614367	1	0.12	80.07
rs6214	1	0.12	80.20
rs6220	1	0.12	80.32
rs6435074	1	0.12	80.44
rs6489171	1	0.12	80.56
rs6504950	6	0.73	81.30
rs6569479	2	0.24	81.54

rs673	1	0.12	82.64
rs673478	1	0.12	82.76
rs67397200	1	0.12	82.89
rs676387	1	0.12	83.01
rs6837016	1	0.12	83.13
rs6839	2	0.24	83.37
rs6900157	1	0.12	83.50
rs6929137	4	0.49	83.99
rs6932260	1	0.12	84.11
rs699	1	0.12	84.23
rs700519	1	0.12	84.35
rs704010	4	0.49	84.84
rs7090828	1	0.12	84.96
rs7170982	1	0.12	85.09
rs7185203	1	0.12	85.21
rs7203563	1	0.12	85.33
rs7222197	1	0.12	85.45
rs724950	1	0.12	85.57
rs731236	1	0.12	85.70
rs7412	1	0.12	85.82
rs7629693	1	0.12	85.94
rs7637164	1	0.12	86.06
rs7642134	2	0.24	86.31
rs7696175	2	0.24	86.55
rs7703618	1	0.12	86.67
rs7716600	5	0.61	87.29
rs7752591	2	0.24	87.53
rs7776136	1	0.12	87.65
rs7821178	2	0.24	87.90
rs7834784	1	0.12	88.02
rs7931342	1	0.12	88.14
rs7966820	1	0.12	88.26
rs8051542	9	1.10	89.36
rs8094493	1	0.12	89.49
rs8100241	2	0.24	89.73
rs8124792	1	0.12	89.85
rs8170	4	0.49	90.34
rs852003	2	0.24	90.59
rs854560	1	0.12	90.71

rs6569480	1	0.12	81.66
rs6578126	1	0.12	81.78
rs6590224	1	0.12	81.91
rs6602595	1	0.12	82.03
rs909253	1	0.12	95.97
rs9340799	4	0.49	96.45
rs9344	2	0.24	96.70
rs936503	1	0.12	96.82
rs9383589	4	0.49	97.31
rs9383932	2	0.24	97.56
rs9393597	1	0.12	97.68

rs861539	9	1.10	91.81
rs865686	5	0.61	92.42
rs889312	26	3.18	95.60
rs909116	2	0.24	95.84
rs9397435	8	0.98	98.66
rs9498283	1	0.12	98.78
rs9790879	1	0.12	98.90
rs981782	3	0.37	99.27
rs9926539	1	0.12	99.39
rs999737	5	0.61	100.00
Total	818	100.00	

Πίνακας 6.18 Πίνακας συνάφειας για τους πολυμορφισμούς και τις φυλές με την εκτέλεση της εντολής *tab snpdb race2*

	race2						
SNPDB	Asian	Black	Indian	Middle East	Overall(mixed)	White	Total
rs10035564	0	0	0	0	1	0	1
rs10069690	0	1	0	0	2	0	3
rs1011970	0	0	0	0	3	0	3
rs10169372	0	0	0	0	2	0	2
rs10262966	0	0	0	0	1	0	1
rs1038304	1	0	0	0	0	0	1
rs10411161	0	0	0	0	2	0	2
rs1042522	0	0	1	0	2	1	4
rs1042838	0	0	0	0	1	0	1
rs1045485	1	0	0	0	2	4	7
rs1045642	0	0	0	0	2	0	2
rs10479046	0	0	0	0	1	0	1
rs1047972	0	0	0	0	0	1	1
rs1048108	0	0	0	0	1	0	1
rs10483813	0	0	0	0	12	0	12
rs10484919	1	0	0	0	0	0	1
rs10485627	0	0	0	0	1	0	1
rs1048635	0	0	0	0	1	0	1
rs104893956	2	0	0	0	0	0	2
rs1048943	1	0	0	0	1	0	2

rs10510102	0	0	0	0	1	0	1
rs10515083	0	0	0	0	2	0	2
rs1052133	0	0	0	0	0	1	1
rs1056538	0	0	0	0	1	0	1
rs1056836	0	0	0	0	1	0	1
rs10736303	0	0	0	0	1	0	1
rs10771399	0	0	0	0	3	0	3
rs1078806	0	0	0	0	0	1	1
rs1079866	0	0	0	0	2	0	2
rs10822013	1	0	0	0	1	0	2
rs10848087	0	0	0	0	1	0	1
rs10878640	0	0	0	0	1	0	1
rs10902845	1	0	0	0	0	0	1
rs1092913	0	0	0	0	2	0	2
rs10941679	1	1	0	0	4	0	6
rs10980926	0	0	0	0	2	0	2
rs10995190	0	0	0	0	3	0	3
rs1111481	0	0	0	0	1	0	1
rs11200014	2	0	0	0	1	1	4
rs11249433	0	0	0	0	14	1	15
rs1137100	0	0	0	0	1	0	1
rs1137101	2	2	0	0	3	0	7
rs1143627	0	0	0	0	1	0	1
rs11549467	0	0	0	0	1	0	1
rs11591508	0	0	0	0	1	0	1
rs11614913	0	0	0	0	5	0	5
rs11668344	0	0	0	0	1	0	1
rs121912703	0	1	0	0	0	0	1
rs121913016	0	0	0	0	1	0	1
rs1219648	6	3	0	1	9	4	23
rs121965088	0	0	0	0	1	0	1
rs12355688	0	1	0	0	0	0	1
rs12432281	0	0	0	0	1	0	1
rs12443621	0	0	0	0	3	0	3
rs12461110	0	0	0	0	1	0	1
rs1250009	1	0	0	0	0	0	1
rs12570116	1	0	0	0	0	0	1
rs12628	1	0	0	0	1	1	3
rs12652447	0	0	0	0	1	0	1
rs12662670	4	1	0	0	5	4	14

rs12665607	1	1	0	0	1	1	4
rs1292011	0	0	0	0	1	0	1
rs12922061	0	0	0	0	1	0	1
rs12947788	0	0	0	0	0	1	1
rs12951053	0	0	0	0	0	1	1
rs13000023	0	1	0	0	0	0	1
rs13124167	0	0	0	0	1	0	1
rs13181	1	1	0	0	2	0	4
rs13187289	0	0	0	0	1	0	1
rs13250873	0	0	0	0	1	0	1
rs13281615	3	1	0	1	15	6	26
rs13387042	0	1	0	0	13	6	20
rs13393577	0	0	0	0	1	0	1
rs1346044	0	0	0	0	1	0	1
rs1398217	0	0	0	0	1	0	1
rs1429142	0	0	0	0	1	0	1
rs1466445	0	0	0	0	1	0	1
rs1533802	0	0	0	0	1	0	1
rs1556459	0	0	0	0	1	0	1
rs1562430	0	0	0	0	2	0	2
rs16886165	1	1	0	0	2	0	4
rs16917302	0	0	0	0	2	0	2
rs16948322	0	0	0	0	1	1	2
rs1695	3	0	0	0	0	0	3
rs16955329	0	0	0	0	2	0	2
rs17264185	0	0	0	0	1	0	1
rs17268785	0	0	0	0	1	0	1
rs17296289	0	0	0	0	1	0	1
rs17299684	0	0	0	0	1	0	1
rs17468277	0	0	0	0	1	0	1
rs17561	0	0	0	0	1	0	1
rs17827708	0	0	0	0	1	0	1
rs17879961	0	0	0	0	1	2	3
rs1799750	0	0	0	0	0	1	1
rs1799793	1	2	0	0	1	0	4
rs1799794	0	0	0	0	2	0	2
rs1799796	0	0	0	0	1	0	1
rs1800053	0	0	0	0	1	0	1
rs1800057	0	0	0	0	1	0	1
rs1800124	0	1	0	0	1	1	3

rs1800469	0	0	0	0	1	0	1
rs1800470	0	0	0	0	2	2	4
rs1800566	0	0	0	0	0	2	2
rs1800629	0	1	0	0	2	3	6
rs1800896	0	0	0	0	1	0	1
rs1801132	0	0	0	0	3	0	3
rs1801133	3	0	0	0	7	2	12
rs1801157	1	0	0	0	2	1	4
rs1801201	1	1	0	0	1	0	3
rs1801270	0	0	0	0	0	1	1
rs1801320	0	0	0	0	2	2	4
rs1801516	0	1	1	0	1	1	4
rs180200	1	0	0	0	2	0	3
rs1805087	0	0	0	0	0	1	1
rs1878583	0	0	0	0	1	0	1
rs1981867	0	0	0	0	1	0	1
rs20417	0	0	0	0	1	0	1
rs2046210	22	1	0	0	11	9	43
rs2046211	0	2	0	0	0	0	2
rs2048672	0	0	0	0	1	0	1
rs2066827	1	0	0	0	0	0	1
rs2067980	0	0	0	0	1	0	1
rs2070744	0	0	0	0	2	0	2
rs2107425	0	0	0	0	2	0	2
rs2180341	0	0	0	0	3	3	6
rs2214102	0	0	0	0	0	1	1
rs2227934	0	0	0	0	0	1	1
rs2230782	0	0	0	0	1	0	1
rs2234693	3	0	0	0	0	0	3
rs2234767	0	0	0	0	1	0	1
rs2234997	0	0	0	0	1	0	1
rs2267437	0	0	0	0	1	0	1
rs2273535	1	0	0	0	1	0	2
rs2279744	1	0	0	0	1	0	2
rs2287079	0	0	0	0	1	0	1
rs2292326	0	0	0	0	1	0	1
rs2297381	0	0	0	0	1	0	1
rs231775	1	0	0	0	2	0	3
rs2363956	0	2	0	0	1	0	3
rs2380205	0	0	0	0	2	0	2

rs2420946	1	1	0	0	4	1	7
rs2430561	0	0	0	0	1	0	1
rs2517388	0	0	0	0	3	0	3
rs25487	2	0	0	0	1	1	4
rs2571236	0	0	0	0	1	0	1
rs26279	0	0	0	0	1	0	1
rs267604494	2	0	0	0	2	0	4
rs267605526	3	1	0	0	3	0	7
rs2697705	0	0	0	0	0	1	1
rs2787487	0	0	0	0	2	0	2
rs281439	0	0	0	0	1	0	1
rs2823093	0	0	0	0	1	0	1
rs283720	0	0	0	0	2	0	2
rs2853669	0	0	0	0	1	0	1
rs2854744	0	0	0	0	3	0	3
rs28934604	0	0	0	0	1	1	2
rs2981522	0	0	0	0	1	0	1
rs2981575	0	0	0	0	1	0	1
rs2981578	1	2	0	0	2	0	5
rs2981579	3	2	0	0	4	1	10
rs2981582	6	1	0	1	20	10	38
rs30099	0	0	0	0	1	0	1
rs3018301	0	0	0	0	0	1	1
rs3020314	0	0	0	0	0	1	1
rs3025039	0	0	0	0	1	0	1
rs3025058	0	0	0	0	0	1	1
rs3094663	0	0	0	0	1	0	1
rs3104793	0	1	0	0	0	0	1
rs3112572	0	1	0	0	0	0	1
rs3112623	0	0	0	0	1	0	1
rs311499	0	0	0	0	1	0	1
rs334354	0	0	0	0	1	0	1
rs3387042	0	1	0	0	0	0	1
rs346431799	0	0	0	0	0	1	1
rs352457	0	0	0	0	1	0	1
rs3676742	0	0	0	0	1	0	1
rs3734804	1	0	0	0	0	0	1
rs3734805	1	0	0	0	2	1	4
rs3745185	0	0	0	0	1	0	1
rs3746444	0	0	0	0	3	0	3

rs3754025	0	0	0	0	1	0	1
rs3757318	0	0	0	0	1	0	1
rs3803662	3	1	0	0	25	6	35
rs3817198	2	2	0	0	15	6	25
rs3829849	0	0	0	0	1	0	1
rs3834129	1	0	0	0	1	0	2
rs3848562	0	0	0	0	1	0	1
rs4041245	0	0	0	0	1	0	1
rs4073	1	1	0	0	1	0	3
rs4074770	0	0	0	0	0	1	1
rs4291	0	1	0	0	0	0	1
rs4415084	1	0	0	0	4	0	5
rs4529739	0	0	0	0	1	0	1
rs4660891	0	0	0	0	1	0	1
rs4666451	0	0	0	0	2	0	2
rs4680	0	0	0	0	0	1	1
rs4693089	0	0	0	0	1	0	1
rs471767	0	0	0	0	0	1	1
rs4760658	1	0	0	0	0	0	1
rs4784220	0	0	0	0	1	0	1
rs4784227	1	0	0	0	4	0	5
rs4808611	0	0	0	0	1	0	1
rs4880	0	0	0	0	2	0	2
rs4973768	3	0	0	0	8	6	17
rs4986938	0	0	0	0	1	0	1
rs514802	0	0	0	0	0	1	1
rs5186	0	0	0	0	0	1	1
rs5275	0	0	0	0	1	0	1
rs5443	0	0	0	0	1	0	1
rs6005863	0	0	0	0	1	0	1
rs603965	0	0	0	0	2	1	3
rs6091822	1	0	0	0	0	0	1
rs609275	0	1	0	0	0	0	1
rs6097809	1	0	0	0	0	0	1
rs6138178	0	0	0	0	1	0	1
rs614367	0	0	0	0	1	0	1
rs6214	0	0	0	0	1	0	1
rs6220	0	0	0	0	1	0	1
rs6435074	0	0	0	0	0	1	1
rs6489171	0	0	0	0	0	1	1

rs6504950	0	0	0	0	3	3	6
rs6569479	1	0	0	0	0	1	2
rs6569480	0	0	0	0	0	1	1
rs6578126	0	0	0	0	1	0	1
rs6590224	0	0	0	0	1	0	1
rs6602595	0	0	0	0	1	0	1
rs662	0	0	0	0	2	0	2
rs664677	0	0	0	0	1	0	1
rs6723097	0	0	0	0	0	1	1
rs673	0	0	0	0	0	1	1
rs673478	0	0	0	0	0	1	1
rs67397200	0	0	0	0	1	0	1
rs676387	0	0	0	0	0	1	1
rs6837016	0	0	0	0	1	0	1
rs6839	1	0	0	0	1	0	2
rs6900157	0	0	0	0	1	0	1
rs6929137	2	0	0	0	1	1	4
rs6932260	1	0	0	0	0	0	1
rs699	0	0	0	0	0	1	1
rs700519	1	0	0	0	0	0	1
rs704010	0	2	0	0	2	0	4
rs7090828	0	0	0	0	1	0	1
rs7170982	0	0	0	0	1	0	1
rs7185203	0	0	0	0	1	0	1
rs7203563	0	0	0	0	0	1	1
rs7222197	0	0	0	0	1	0	1
rs724950	0	0	0	0	0	1	1
rs731236	0	0	0	0	1	0	1
rs7412	0	0	0	0	0	1	1
rs7629693	0	0	0	0	1	0	1
rs7637164	0	0	0	0	0	1	1
rs7642134	0	0	0	0	2	0	2
rs7696175	2	0	0	0	0	0	2
rs7703618	0	0	0	0	1	0	1
rs7716600	0	0	0	0	5	0	5
rs7752591	1	0	0	0	0	1	2
rs7776136	0	0	0	0	0	1	1
rs7821178	0	0	0	0	2	0	2
rs7834784	0	0	0	0	1	0	1
rs7931342	0	0	0	0	1	0	1

rs7966820	0	0	0	0	1	0	1
rs8051542	2	0	0	1	6	0	9
rs8094493	0	0	0	0	1	0	1
rs8100241	0	0	0	0	2	0	2
rs8124792	1	0	0	0	0	0	1
rs8170	0	1	0	0	3	0	4
rs852003	1	0	0	0	0	1	2
rs854560	0	0	0	0	1	0	1
rs861539	3	0	0	0	5	1	9
rs865686	0	2	0	0	3	0	5
rs889312	1	0	0	1	17	7	26
rs909116	0	0	0	0	2	0	2
rs909253	1	0	0	0	0	0	1
rs9340799	3	0	0	0	1	0	4
rs9344	1	0	0	0	1	0	2
rs936503	0	0	0	0	1	0	1
rs9383589	1	1	0	0	1	1	4
rs9383932	1	0	0	0	0	1	2
rs9393597	0	0	0	0	1	0	1
rs9397435	1	2	0	0	1	4	8
rs9498283	0	0	0	0	1	0	1
rs9790879	0	0	0	0	1	0	1
rs981782	0	0	0	0	3	0	3
rs9926539	0	0	0	0	1	0	1
rs999737	0	0	0	0	5	0	5
Total	131	51	2	5	483	146	818

Πίνακας 6.19 Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια με διαχωρισμό των φυλών με την εκτέλεση της εντολής *bysort race2 : tab gene*

Πίνακας 6.19.1 Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια στους Ασιάτες (Asians).

GENE	Freq.	Percent	Cum.	GENE	Freq.	Percent	Cum.
ACADSB	1	0.75	0.75	HRAS	1	0.75	52.99
AURKA	1	0.75	1.49	LEPR	2	1.49	54.48
C10orf88	1	0.75	2.24	LOC102723839	1	0.75	55.22
CASC16	4	2.99	5.22	LOC105378058	26	19.40	74.63
CASC21	3	2.24	7.46	LSP1	2	1.49	76.12
CASP8	2	1.49	8.96	LTA	1	0.75	76.87
CCDC170	12	8.96	17.91	MAP3K1	2	1.49	78.36
CCND1	1	0.75	18.66	MDM2	1	0.75	79.10
CDKN1B	1	0.75	19.40	MRPS30	1	0.75	79.85
CTLA4	1	0.75	20.15	MTHFR	3	2.24	82.09
CXCL12	1	0.75	20.90	RNF146	1	0.75	82.84
CXCL8	1	0.75	21.64	SLC4A7	3	2.24	85.07
CYP19	1	0.75	22.39	SULT1A1	3	2.24	87.31
CYP1A1	1	0.75	23.13	TG	1	0.75	88.06
CYP24A1	3	2.24	25.37	TOX3	2	1.49	89.55
ERBB2	1	0.75	26.12	VDR	1	0.75	90.30
ERCC2	2	1.49	27.61	XRCC1	5	3.73	94.03
ESR1	8	5.97	33.58	XRCC3	3	2.24	96.27
FGFR2	19	14.18	47.76	ZMIZ1	1	0.75	97.01
GST	1	0.75	48.51	ZNF365	1	0.75	97.76
GSTM1	1	0.75	49.25	intergenic	3	2.24	100.00
GSTP1	3	2.24	51.49	Total	134	100.00	
GSTT1	1	0.75	52.24				

Πίνακας 6.19.2 Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια στους Ινδιάνους(Indians)

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ATM	1	50.00	50.00
TP53	1	50.00	100.00
Total	2	100.00	

Πίνακας 6.19.3 Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια στους Έγχρωμους (Black)

GENE	Freq.	Percent	Cum.	GENE	Freq	Percent	Cum
ACE	2	3.92	3.92	LOC105376214	2	3.92	60.78
ANKLE1	2	3.92	7.84	LOC105378058	6	11.76	72.55
ATM	1	1.96	9.80	LSP1	2	3.92	76.47
BABAM1	1	1.96	11.76	MAP3K1	1	1.96	78.43
CASC16	3	5.88	17.65	MRPS30	1	1.96	80.39
CASC21	1	1.96	19.61	TERT	1	1.96	82.35
CCDC170	2	3.92	23.53	TNF	1	1.96	84.31
CXCL8	1	1.96	25.49	TNP1	1	1.96	86.27
ERBB2	1	1.96	27.45	XPD	1	1.96	88.24
ERCC2	2	3.92	31.37	XRCC1	1	1.96	90.20
ERCC4	1	1.96	33.33	ZMIZ1	3	5.88	96.08
FGFR2	9	17.65	50.98	intergenic	2	3.92	100.00
LEPR	2	3.92	54.90	Total	51	100.00	
LOC102724346	1	1.96	56.86				

Πίνακας 6.19.4 Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια στους Middle East

GENE	Freq.	Percent	Cum.
CASC21	1	20.00	20.00
FGFR2	2	40.00	60.00
MAP3K1	1	20.00	80.00
TOX3	1	20.00	100.00
Total	5	100.00	

Πίνακας 6.19.5 Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια στους μεικτούς πληθυσμούς (Overall (mixed))

GENE	Freq	Percent	Cum	GENE	Freq	Percent	Cum
ABCB1	2	0.41	0.41	DYRK2	1	0.20	23.17
ADAMTSL3	1	0.20	0.61	EDNRA	1	0.20	23.37
AGO2	2	0.41	1.02	EMBP1	11	2.24	25.61
ALS2CR12	1	0.20	1.22	ERBB2	2	0.41	26.02
ANKLE1	3	0.61	1.83	ERCC2	3	0.61	26.63
AR	1	0.20	2.03	ERCC4	1	0.20	26.83
ARHGAP10	1	0.20	2.24	ESR1	4	0.81	27.64
ASH2L	3	0.61	2.85	ESR2	1	0.20	27.85
ATE1	1	0.20	3.05	FAS	1	0.20	28.05
ATM	4	0.81	3.86	FBXL7	1	0.20	28.25
ATP8B1	1	0.20	4.07	FCGR1B	2	0.41	28.66
AURKA	1	0.20	4.27	FGFR2	42	8.54	34.96
BABAM1	4	0.81	5.08	FSTL4	1	0.20	37.60
BARD1	1	0.20	5.28	FUSSEL18	1	0.20	37.80
C16orf61	1	0.20	5.49	GLTP	1	0.20	38.01
CAMK1D	1	0.20	5.69	GMEB2	1	0.20	38.21
CASC16	26	5.28	10.98	GNB3	1	0.20	38.41
CASC21	19	3.86	14.84	GST	5	1.02	39.43
CASP8	3	0.61	15.45	GSTM1	2	0.41	39.84
CCDC170	10	2.03	17.48	GSTT1	1	0.20	40.04
CCDC85A	1	0.20	17.68	H19	2	0.41	40.45
CCND1	3	0.61	18.29	HCN1	3	0.61	41.06
CDKN2B-AS1	3	0.61	18.90	HEL308	1	0.20	41.26
CHEK2	1	0.20	19.11	HIF1A	1	0.20	41.46
CHR11	1	0.20	19.31	HMGN2P7	1	0.20	41.67
CMIP	1	0.20	19.51	HRAS	1	0.20	41.87
COX11	6	1.22	20.73	HSCB	1	0.20	42.07
CTLA4	2	0.41	21.14	ICAM5	2	0.41	42.48
CXCL12	2	0.41	21.54	IFNG	1	0.20	42.68
CXCL8	1	0.20	21.75	IGF1	2	0.41	43.09
CYP1A1	1	0.20	21.95	IGFBP3	3	0.61	43.70
CYP1B1	1	0.20	22.15	IL10	1	0.20	43.90
DDX20	1	0.20	22.36	IL1A	1	0.20	44.11
DICER1	1	0.20	22.56	IL1B	1	0.20	44.31
DPP8	1	0.20	22.76	INHBA	2	0.41	44.72
DSEL	1	0.20	22.97	ITGA1	1	0.20	44.92

GENE	Freq	Percent	Cum
ITGB1	1	0.20	45.12
KIRREL3	1	0.20	45.33
LEPR	4	0.81	46.14
LMX1B	1	0.20	46.34
LOC101928278	2	0.41	46.75
LOC101929475	1	0.20	46.95
LOC102723839	4	0.81	47.76
LOC105370003	1	0.20	47.97
LOC105376214	3	0.61	48.58
LOC105378058	13	2.64	51.22
LOC134997	1	0.20	51.42
LOC339778	1	0.20	51.63
LOC729902	1	0.20	51.83
LSP1	15	3.05	54.88
MAP3K1	19	3.86	58.74
MAST2	1	0.20	58.94
MBD2	2	0.41	59.35
MDM2	1	0.20	59.55
MIR196A2	5	1.02	60.57
MIR499A	3	0.61	61.18
MMP-2	1	0.20	61.38
MRPS30	10	2.03	63.41
MSH3	1	0.20	63.62
MTHFR	7	1.42	65.04
MnSOD	1	0.20	65.24
NCOA3	1	0.20	65.45
NECAB2	1	0.20	65.65
NLRP11	1	0.20	65.85
NOS3	2	0.41	66.26
NR	1	0.20	66.46
NR2F6	1	0.20	66.67
PAX5	1	0.20	66.87
PCBD1	1	0.20	67.07
PGR	1	0.20	67.28
PHF15	1	0.20	67.48
PIWIL1	1	0.20	67.68
PON1	3	0.61	68.29
POR	1	0.20	68.50
PSORS1C1	1	0.20	68.70

GENE	Freq	Percent	Cum
PTGS2	2	0.41	69.11
PTHLH	2	0.41	69.51
PXMP3	2	0.41	69.92
RAD51	2	0.41	70.33
RAD51B	17	3.46	73.78
RNF146	3	0.61	74.39
ROPN1L	2	0.20	74.59
RPAP1	1	0.20	75.00
SLC12A8	1	0.20	72.76
SLC25A12	1	0.20	75.20
SLC4A7	8	1.63	76.83
SMAD6	2	0.41	77.24
SNRPB	1	0.20	77.44
SOD2	1	0.20	77.64
STXBP4	4	0.81	78.46
SULT1A1	3	0.61	79.07
TAB2	1	0.20	79.27
TERT	3	0.61	79.88
TG	2	0.41	80.28
TGFB1	2	0.41	80.69
TGFBR1	2	0.41	81.10
TMEM1508	1	0.20	81.30
TNF	2	0.41	81.71
TNNT3	2	0.41	82.11
TNP1	11	2.24	84.35
TOX3	17	3.46	87.80
TP53	2	0.41	88.21
TRIM45	1	0.20	88.41
TYMS	1	0.20	88.62
VDR	2	0.41	89.02
VEGFA	1	0.20	89.23
VGLL3	2	0.41	89.63
WRN	1	0.20	89.84
XPC	1	0.20	90.04
XPD	1	0.20	90.24
XRCC1	4	0.81	91.06
XRCC3	8	1.63	92.68
XRCC6	1	0.20	92.89
XRN2	1	0.20	93.09

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ZMIZ1	2	0.41	93.50
ZNF365	6	1.22	94.72
ZNF483	2	0.41	95.12
ZNF577	3	0.61	95.73
intergenic	21	4.27	100.00
Total	492	100.00	

Πίνακας 6.19.6 Πίνακας συχνотήτων για τα γονίδια στους Λευκούς (White)

GENE	Freq.	Percent	Cum.
ABCB1	1	0.68	0.68
AGT	1	0.68	1.35
AGTR1	1	0.68	2.03
APOE	1	0.68	2.70
ATM	1	0.68	3.38
AURKA	1	0.68	4.05
BLM	1	0.68	4.73
CASC16	6	4.05	8.78
CASC21	6	4.05	12.84
CASP8	5	3.38	16.22
CCDC170	8	5.41	21.62
CCND1	1	0.68	22.30
CDKN1A	1	0.68	22.97
CHEK2	2	1.35	24.32
COMT	1	0.68	25.00
CXCL12	1	0.68	25.68
ECHDC1	2	1.35	27.03
ERCC4	1	0.68	27.70
ESR1	4	2.70	30.41
FGFR2	18	12.16	42.57
GST	1	0.68	43.24
GSTT1	1	0.68	43.92
HRAS	1	0.68	44.59
HSD17B1	1	0.68	45.27
LOC100505718	1	0.68	45.95
LOC105378058	13	8.78	54.73
LRTOMT	1	0.68	55.41

GENE	Freq.	Percent	Cum.
LSP1	6	4.05	59.46
MAP3K1	7	4.73	64.19
MMP1	1	0.68	64.86
MMP3	1	0.68	65.54
MTHFR	2	1.35	66.89
MTR	1	0.68	67.57
NQO1	2	1.35	68.92
NUMA1	1	0.68	69.59
OGG1	1	0.68	70.27
PGR	1	0.68	70.95
PHB6	1	0.68	71.62
RAD51	2	1.35	72.97
RBFOX1	1	0.68	73.65
RNF146	4	2.70	76.35
SLC4A7	6	4.05	80.41
STXBP4	3	2.03	82.43
TGFB1	2	1.35	83.78
TNF	4	2.70	86.49
TNP1	6	4.05	90.54
TP53	3	2.03	92.57
TYMS	1	0.68	93.24
VDR	1	0.68	93.92
XRCC1	1	0.68	94.59
XRCC3	1	0.68	95.27
intergenic	7	4.73	100.00
Total	148	100.00	

Πίνακας 6.20 Πίνακας συχνοτήτων των γονιδίων σε σχέση με τις αλληλεπιδράσεις (interaction) με την εκτέλεση της εντολής *tab gene interaction*

GENE	BRCA 1	BRCA 2	ER (+)	ER(+) /PR(+)	ER (-)	ER(-) /PR(-)	ER(-)/PR(-) /HER2(-)	PR (+)	PR (-)	Total
ALS2CR12	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
ANKLE1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1
ASH2L	0	0	1	0	1	0	0	0	0	2
BABAM1	1	0	0	0	0	1	1	0	0	3
CAMK1D	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
CASC16	2	2	3	0	2	0	2	0	0	11
CASC21	0	0	5	0	2	0	0	0	0	7
CASP8	0	0	0	0	0	0	0	1	2	3
CCDC170	0	0	3	0	3	0	1	0	0	7
CCDC85A	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
CDKN2B-AS1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
CMIP	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
COX11	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
DSEL	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
EMBP1	0	0	4	0	0	0	0	1	1	6
ESR1	2	1	0	0	0	0	0	0	0	3
FBXL7	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
FCGR1B	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
FGFR2	0	1	14	1	5	0	0	0	2	24
HMG2N2P7	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
HSCB	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
INHBA	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
KIRREL3	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
LOC102723839	1	0	2	0	0	0	0	0	0	3
LOC105376214	0	0	1	0	0	0	0	0	1	2
LOC105378058	2	0	7	0	8	0	1	0	0	18
LOC134997	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
LOC339778	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
LOC729902	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
LSP1	0	2	3	0	0	0	1	0	0	6
MAP3K1	0	2	4	0	2	0	1	0	0	9
MAST2	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
MRPS30	0	2	2	0	0	0	0	0	0	4
NECAB2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1

NLRP11	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
PCBD1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
PTHLH	2	0	0	0	0	0	0	0	0	2
PXMP3	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
RAD51B	0	0	5	0	1	0	2	1	1	10
RNF146	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
SLC12A8	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
SLC4A7	0	0	2	0	1	0	0	0	0	3
SNRPB	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
STXBP4	0	1	2	0	0	0	0	0	0	3
TERT	0	0	0	0	1	1	1	0	0	3
TGFB1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1
TNNT3	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1
TNP1	2	2	3	0	2	0	1	1	1	12
TOX3	0	0	2	0	0	0	0	0	0	2
TRIM45	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
VGLL3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1
ZMIZ1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1
ZNF365	0	2	0	0	0	0	0	0	0	2
ZNF483	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
intergenic	1	1	2	0	0	0	0	0	0	4
Total	20	27	73	1	30	3	13	5	8	180

Πίνακας 6.21 Πίνακας συχνотήτων των γονιδίων σε σχέση με τις αλληλεπιδράσεις (interaction) με την εκτέλεση της εντολής *tab interaction race2*

INTERACTION	Asian	Black	Overall(mixed)	White	Total
BRCA1	0	0	16	4	20
BRCA2	0	0	25	2	27
ER(+)	13	0	48	12	73
ER(+)/PR(+)	0	1	0	0	1
ER(-)	6	1	15	8	30
ER(-)/PR(-)	0	3	0	0	3
ER(-)/PR(-)/HER2(-)	0	0	9	4	13
PR(+)	0	0	4	4	8
PR(-)	0	0	3	2	5
Total	19	5	120	36	180

Πίνακας 2.22 Ταξινόμηση των γονιδίων ανά φυλή

ASIAN	BLACK	WHITE	INDIANS	MIDDLE EAST
ACADSB	ACE	ABCB1	ATM	CASC21
AURKA	ANKLE1	AGT	TP53	FGFR2
C10orf88	ATM	AGTR1		MAP3K1
CASC16	BABAM1	APOE		TOX3
CASC21	CASC16	ATM		
CASP8	CASC21	AURKA		
CCDC170	CCDC170	BLM		
CCND1	CXCL8	CASC16		
CDKN1B	ERBB2	CASC21		
CTLA4	ERCC2	CASP8		
CXCL12	ERCC4	CCDC170		
CXCL8	FGFR2	CCND1		
CYP19	LEPR	CDKN1A		
CYP1A1	LOC102724346	CHEK2		
CYP24A1	LOC105376214	COMT		
ERBB2	LOC105378058	CXCL12		
ERCC2	LSP1	ECHDC1		
ESR1	MAP3K1	ERCC4		
FGFR2	MRPS30	ESR1		
GST	TERT	FGFR2		
GSTM1	TNF	GST		
GSTP1	TNP1	GSTT1		
GSTT1	XPD	HRAS		
HRAS	XRCC1	HSD17B1		
LEPR	ZMIZ1	LOC100505718		
LOC102723839		LOC105378058		
LOC105378058		LRTOMT		
LSP1		LSP1		
LTA		MAP3K1		
MAP3K1		MMP1		
MDM2		MMP3		
MRPS30		MTHFR		
MTHFR		MTR		
RNF146		NQO1		
SLC4A7		NUMA1		
SULT1A1		OGG1		
TG		PGR		

TOX3		PHB6		
VDR		RAD51		
XRCC1		RBFOX1		
XRCC3		RNF146		
ZMIZ1		SLC4A7		
ZNF365		STXBP4		
		TGFB1		
		TNF		
		TNP1		
		TP53		
		TYMS		
		VDR		
		XRCC1		
		XRCC3		

Πίνακας 6.23 Βιοχημικά μονοπάτια σύμφωνα με το Biocompendium

KEGG PATHWAY ID	hsa05219	hsa04010	hsa05218	has05215	hsa04060	hsa05220	hsa05212
KEGG PATHWAY Name	Bladder cancer	MAPK signaling pathway	Melanoma	Prostate cancer	Cytokine-cytokine receptor interaction	Chronic myeloid leukemia	Pancreatic cancer
Gene Name	MMP2	MAP3K7IP2	IGF1	IGF1	TGFB1	TGFB1	RAD51
	CCND1	FGFR2	CCND1	FGFR2	TGFBR1	TGFBR1	TGFB1
	VEGFA	TGFB1	KRAS	CCND1	CXCL12	CCND1	TGFBR1
	KRAS	TGFBR1	MDM2	CDKN1B	IFNG	CDKN1B	CCND1
	MDM2	IL1A	TP53	KRAS	VEGFA	KRAS	VEGFA
	TP53	IL1B	HRAS	MDM2	IL1A	MDM2	KRAS
	ERBB2	KRAS		TP53	INHBA	TP53	TP53
	IL8	TP53		ERBB2	IL1B	HRAS	ERBB2
	HRAS	HRAS		HRAS	IL10		
	MMP1	TNF			IL8		
					TNF		
KEGG PATHWAY ID	hsa04350	hsa04620	hsa04115	hsa04660	hsa05410	hsa04621	hsa05214
KEGG PATHWAY Name	TGF-beta signaling pathway	Toll-like receptor signaling pathway	p53 signaling pathway	T cell receptor signaling pathway	Hypertrophic cardiomyopathy(HCM)	NOD-like receptor signaling pathway	Glioma
Gene Name	TGFB1	MAP3K7IP2	IGF1	PAK3	IGF1	MAP3K7IP2	IGF1
	TGFBR1	CASP8	CASP8	IFNG	TGFB1	CASP8	CCND1
	IFNG	IL1B	CCND1	KRAS	AGT	IL1B	KRAS
	INHBA	IL8	MDM2	IL10	ITGB1	IL8	MDM2
	SMAD6	TNF	TP53	CTLA4	ACE	TNF	TP53
	CDKN2B		IGFBP3	HRAS	TNF		HRAS
	TNF		CHEK2	TNF			
KEGG PATHWAY ID	hsa05211	hsa04940	hsa05222	hsa05332	hsa04110	hsa04210	hsa04810

KEGG PATHWAY Name	Renal cell carcinoma	Type I diabetes mellitus	Small cell lung cancer	Graft-versus-host disease	Cell cycle	Apoptosis	Regulation of action cytoskeleton
Gene Name	PAK3	IFNG	PTGS2	IFNG	TGFB1	CASP8	FGFR2
	HIF1A	IL1A	CCND1	IL1A	CCND1	IL1A	FGF4
	TGFB1	IL1B	CDKN1B	IL1B	CDKN1B	IL1B	PAK3
	VEGFA	TNF	TP53	TNF	MDM2	TP53	KRAS
	KRAS		CDKN2B		TP53	TNF	ITGB1
	HRAS		ITGB1		CDKN2B		FGF19
					CHEK2		HRAS
							FGF3

KEGG PATHWAY ID	hsa00140	hsa05213	hsa05223	hsa05210	hsa05216	hsa05214	hsa00980
KEGG PATHWAY Name	Steroid hormone biosynthesis	Endometrial cancer	Non-small cell lung cancer	Colorectal cancer	Thyroid cancer	Glioma	Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450
Gene Name	COMT	CCND1	CCND1	TGFB1	CCND1	IGF1	GSTP1
	HSD17B1	KRAS	KRAS	TGFBR1	KRAS	CCND1	GSTM1
	CYP19A1	TP53	TP53	CCND1	TP53	KRAS	CYP1b1
	CYP1B1	ERBB2	ERBB2	KRAS	HRAS	MDM2	CYP1A1
	CYP1A1	HRAS	HRAS	TP53		TP53	GSTT1
						HRAS	
KEGG PATHWAY ID	hsa04370	Hsa04510					
KEGG PATHWAY Name	VEGF signaling pathway	Focal adhesion					
Gene	PTGS2	IGF1					

Name							
	VEGFA	PAK3					
	KRAS	CCND1					
	NOS3	VEGFA					
	HRAS	ERBB2					
		ITGB1					
		HRAS					

ΠΙΝΑΚΕΣ ΚΛΑΣΗΣ

Πίνακας 6.24 Πίνακας κλάσης των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση στο επικρατές μοντέλο

Κλάση	Συχνότητα
0,5	0
1	9
1,5	13
2	2
2,5	2
3	0
More	0

Πίνακας 6.25 Πίνακας κλάσης των τροποποιημένων Odds ratio (OR_DOM_2) στο επικρατές μοντέλο

Κλάση	Συχνότητα
0,5	0
1	0
1,5	126
2	21
2,5	5
3	0
More	2

Πίνακας 6.26 Πίνακας κλάσης των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio στο επικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	0
1	5
1,5	10
2	6
2,5	7
3	2
More	1

Πίνακας 6.27 Πίνακας κλάσης των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio στο επικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	0
1	6
1,5	17
2	4
2,5	3
3	1
More	2

Πίνακας 6.28 Πίνακας κλάσης των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση στο υπολειπόμενο μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	3
1	23
1,5	82
2	13
2,5	9
3	2
More	4

Πίνακας 6.29 Πίνακας κλάσης των τροποποιημένων Odds ratio (OR_REC_2) στο υπολειπόμενο μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	0
1	0
1,5	96
2	22
2,5	11
3	3
More	4

Πίνακας 6.30 Πίνακας κλάσης των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio στο υπολειπόμενο μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	3
1	4
1,5	20
2	3
2,5	1
3	0
More	0

Πίνακας 6.31 Πίνακας κλάσης των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio στο υπολειπόμενο μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	0
1	5
1,5	10
2	6
2,5	7
3	2
More	1

Πίνακας 6.32 Πίνακας κλάσης των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση στο συνεπικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	4
1	114
1,5	546
2	26
2,5	6
3	3
More	4

Πίνακας 6.33 Πίνακας κλάσης των τροποποιημένων Odds ratio (OR_ALLELE_2) στο συνεπικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	0
1	0
1,5	652
2	33
2,5	8
3	4
More	5

Πίνακας 6.34 Πίνακας κλάσης των κάτω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio στο συνεπικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	0
1	18
1,5	104
2	2
2,5	0
3	0
More	0

Πίνακας 6.35 Πίνακας κλάσης των άνω ορίων του 95% διαστήματος εμπιστοσύνης των τροποποιημένων Odds ratio στο συνεπικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	0
1	7
1,5	95
2	12
2,5	2
3	3
More	5

Πίνακας 6.36 Πίνακας κλάσης των Odds ratio των γονιδίων με στατιστικά σημαντική γενετική συσχέτιση ανεξαρτήτου μοντέλου

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0,5	7
1	140
1,5	653
2	41
2,5	16
3	5
More	8

Πίνακας 6.37 Πίνακας κλάσης για το I2 στο επικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
25	10
50	11
75	2

Πίνακας 6.38 Πίνακας κλάσης για το I2 στο υπολειπόμενο μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0	0
25	8
50	4
75	8
More	0

Πίνακας 6.39 Πίνακας κλάσης για το I2 στο συνεπικρατές μοντέλο

<i>Κλάση</i>	<i>Συχνότητα</i>
0	0
25	16
50	14
75	15
More	5